

Aus dem Veterinär-Pathologischen Institut
der Justus Liebig-Universität zu Gießen
Direktor: Professor Dr. E. Weiß

Die Melanozyten in der Haut des Hundes
unter besonderer Berücksichtigung der dermalen
Pigmentzellen *)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
bei der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität zu Gießen

Eingereicht von
Manfred Keil
Tierarzt aus Hanau a. Main

Gießen 1970

*) Mit Unterstützung der Weltgesundheitsorganisation (WHO)

Aus dem Veterinär-Pathologischen Institut
der Justus Liebig-Universität zu Gießen
Direktor: Professor Dr. E. Weiß

Die Melanozyten in der Haut des Hundes
unter besonderer Berücksichtigung der dermalen
Pigmentzellen *)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
bei der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität zu Gießen

Eingereicht von
Manfred Keil
Tierarzt aus Hanau a. Main

Gießen 1970

*) Mit Unterstützung der Weltgesundheitsorganisation (WHO)

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät
in Giessen

Dekan: Professor Dr. H. T i l l m a n n

Berichterstatter: Professor Dr. E. W e i ß

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Dezember 1970



INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung	1
II. Literaturübersicht	2
1. Terminologie der Pigmentzellen und ihrer spezifischen Organellen	2
2. Herkunft und Entwicklungsphysiologie der Pigmentzellen	6
3. Morphologie und Lokalisation der Pigmentzellen	11
A. Epidermale Melanozyten	12
a. Lokalisation der Melanozyten	12
b. Zytologie der Melanozyten	12
c. Feinstruktur der Melanozyten	14
d. Morphogenese der Pigmentbildung	16
e. Abgabe der Pigmentgranula an die Keratinozyten	17
B. Melanozyten der Hautanhangsgebilde	18
C. Dermale Melanozyten	20
4. Histochemie des Melanins und der Melanozyten	22
A. Histochemische Eigenschaften des Melanins	22
B. Histochemie der Melanozyten	24
a. Dopareaktion	24
b. Andere Enzyme	28
5. Verteilungsmuster der epidermalen Melanozyten	28
A. Mensch	28
B. Andere Säuger	30
III. Eigene Untersuchungen	33
1. Material und Methodik	33
a. Material	33
b. Methodik	33

	Seite
2. Ergebnisse der eigenen Untersuchung	92
A. Epidermale Melanozyten	92
a. Morphologie der Melanozyten	92
b. Hautpigmentierung und Melanozytendichte	94
c. Haarfarbe und Melanozytendichte	96
d. Verteilungsmuster der Melanozyten	97
e. Rassenverteilung der Melanozyten	98
f. Altersverteilung der Melanozyten	99
g. Geschlechtsverteilung der Melanozyten	100
B. Melanozyten der Hautanhangsgebilde	101
a. Haarfollikel	101
b. Talgdrüsen	103
c. Schweißdrüsen	103
C. Dermale Pigmentzellen	104
a. Morphologie der dermalen Pigmentzellen	104
b. Epidermispigmentierung und Vorkommen dermalen Pigmentzellen	105
c. Verteilungsmuster der dermalen Pigmentzellen	107
d. Altersverteilung der dermalen Pigmentzellen	108
IV. Diskussion der Ergebnisse	110
V. Zusammenfassung der Ergebnisse	117
VI. Literaturverzeichnis	124

I. E I N L E I T U N G

Am Institut für Tierpathologie der Universität München wurde 1966 von der Weltgesundheitsorganisation ein "Collaborating Centre for Comparative Oncology for Skin Tumours" geschaffen, das seit 1968 am Veterinär-Pathologischen Institut Gießen fortgeführt wird. Eine wichtige Aufgabe dieses Zentrums ist es, eine allgemein gültige histologische Klassifikation und Nomenklatur der Hauttumoren der Haustiere zu schaffen.

Im Rahmen dieses Forschungsprogramms werden auch Untersuchungen über die Pigmenttumoren in der Haut des Hundes durchgeführt. Zur Klärung histogenetischer Fragen bestimmter Melanomtypen sind dabei Kenntnisse über die normale Melanozytenbesiedlung in der Haut des Hundes notwendig, über die sich im Schrifttum bisher nur wenige und teilweise widersprechende Angaben finden. Die vorliegende Arbeit soll daher einen Beitrag zur Erweiterung des Wissens über das Pigmentzellsystem in der Haut des Hundes darstellen, wobei der Frage nach dem Vorkommen dopapositiver dermaler Melanozyten besonderes Interesse zugewendet werden soll.

II. L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T

1. Terminologie der Pigmentzellen und ihrer spezifischen Organellen

In der Erforschung der melaninbildenden und melanin-führenden Zellen des Menschen und verschiedener anderer Vertebraten sind in den letzten Jahrzehnten bedeutsame Fortschritte erzielt worden, an deren Zustandekommen die verschiedensten biologischen und medizinischen Disziplinen beteiligt waren. Dabei wurde von den Untersuchern eine Reihe von sich zum Teil überschneidenden Bezeichnungen der Pigmentzellen verwendet, die zu einer das Verständnis erschwerenden Verwirrung in der Nomenklatur dieser Zellen führte. Im Jahre 1951 wurde von der "Third Conference on the Biology of Normal and Atypical Pigment Cell Growth" erstmals der Versuch unternommen, eine einheitliche Terminologie der Pigmentzellen zu schaffen. Die damals empfohlene Nomenklatur ist in Tabelle 1 dargestellt, wobei auch die bis dahin verwendeten Bezeichnungen aufgeführt sind.

Tabelle 1
(nach LUND und KRAUS, 1962)

Zelltypen	Biologische Terminologie	Medizinische Terminologie	Empfohlene Nomenklatur
"Kontraktilen" Zelle	Melanophore		Melanophore
Eigentliche Pigmentzelle	Melanophore	Melanoblast	Melanozyt
Unreife Pigmentzelle	Melanoblast		Melanoblast
Pigmentierter Makrophage	Melanophage	Melanophore	Melanophage Makrophage
Akzidentell pigmentierte Zelle		Melanophore	Pigmentierte Basalzelle, Nervenzelle und Tumorzelle

Durch die Einführung elektronenmikroskopischer und moderner biochemischer Untersuchungsmethoden erwies sich im folgenden Jahrzehnt eine Revision und Erweiterung dieser Terminologie als erforderlich. Diese Aufgabe wurde vom Nomenklaturkomitee der 6. Pigmentzellkonferenz in Sofia 1965 übernommen (FITZPATRICK et al. 1966). In Anlehnung an die Ausführungen von FITZPATRICK et al. (1966) sind die neuen und heute allgemein gebräuchlichen Definitionen im Folgenden wiedergegeben.

Als M e l a n o z y t bezeichnet man eine Zelle, die eine spezialisierte, melaninhaltige Organelle synthetisiert, das M e l a n o s o m. Es wird also der M e l a n o z y t als voll ausdifferenzierte Zelle definiert, dessen wesentlichste Eigenschaft die Bildung von Melanosomen ist. Hinsichtlich der Lokalisation unterscheidet man zwischen epidermalen, dermalen, meningealen, retinalen Melanozyten usw. Hierin einzuschließen sind auch solche Zellen, die nicht bzw. nur teilweise melanierte P r ä m e l a n o s o m e n synthetisieren. Da solche Zellen vermutlich beim sog. Albinismus vorkommen, neigt man dazu, sie als A l b i n o m e l a n o z y t e n zu bezeichnen.

Der Terminus M e l a n o p h o r e sollte nur auf diejenigen Melanozyten kaltblütiger Vertebraten angewendet werden, die zusammen mit anderen Chromatophoren der Haut am schnellen Farbenwechsel dieser Tiere durch intrazelluläre Melanosomenverschiebung (Aggregation und Dispersion) beteiligt sind.

Der M e l a n o b l a s t wird als Zelle verstanden, die in allen Entwicklungsstadien als Vorläufer des Melanozyten (und des Melanophoren) gilt. In ähnlicher Weise wurde von ZIMMERMANN und BECKER (1959) der Melanoblast als die früheste Form der Melanozyten-Vorläufer definiert, der ausschließlich in der fetalen Dermis zu finden ist und nur in gewissen Ausnahmefällen (Mongolenfleck) bis zur Geburt persistieren kann. Er ist von rundlicher, gelegentlich auch von spindelförmiger bzw. zitronenförmiger Gestalt und kann bereits argentaffine Granula enthalten. Aus diesen Frühformen entwickeln sich durch Bildung von wenig verzweigten, fusiformen oder sternförmigen Entwicklungsformen die von ZIMMERMANN und BECKER (1959) bezeichneten

unreifen Melanozyten in der fetalen Dermis, die wahrscheinlich bereits ein aktives Tyrosinasesystem enthalten.

Beide Zelltypen, der Melanoblast und der unreife Melanozyt, sind demnach als Vorläuferzellen der definitiven Epidermismelanozyten anzusehen.

Nach den Empfehlungen der Nomenklatur-Kommission der 6. Pigmentzellkonferenz (FITZPATRICK, QUEVEDO jr., LEVENE u.a., 1966) wird als Melanoblast die Vorläuferzelle des Melanozyten bezeichnet, die noch nicht in der Lage ist, Pigment zu bilden. Sie wird zum Melanozyten mit dem Einsetzen der Melaninbildung. Diese beginnt noch während der embryonalen Wanderung der Melanoblasten zu ihrem definitiven Sitz (z.B. in der Epidermis). Der Melanoblast könnte daher auch als "Migratory Melanocyte", d.h. als "Wandermelanozyt" bezeichnet werden.

Die Begriffe Melanophage bzw. Makrophage, die bereits von der "Third Conference of Normal and Atypical Pigment Cell Growth" (1951) in das Definitionsschema (siehe Tabelle 1) als "pigmentierte Makrophagen" eingereiht wurden, hat man auf der 6. Pigmentzellkonferenz (1965) unberücksichtigt gelassen. Der Grund dafür ist die Tatsache, daß diese Zellen im eigentlichen Sinn keine pigmentbildenden Zellen sind, sondern Mesenchymzellen, die im Rahmen ihrer generellen Fähigkeit zur Phygozytose Melanin inkorporieren. Gemäß ihrer Abstammung haben die Melanophagen ihren Sitz gewöhnlich in dem dermalen Bindegewebe.

Nach der Nomenklatur der 6. Pigmentzellkonferenz wird die Langerhanszelle, eine vermutlich der "Melanozyten-Reihe" zuzuordnende Dendritenzelle, in das Definitionsschema übernommen. Danach ist diese eine Zelle der suprabasalen Epidermisschicht, die durch Goldimpregnation dargestellt werden kann. Sie besitzt wie der Melanozyt eine polydendritische Form und enthält besondere zytoplasmatische, nichtmelanisierte, "tennisschlägerförmige" Organellen. Ihre vermutete Verwandtschaft mit den Melanozyten begründet man mit der Ähnlichkeit ihrer Morphologie. Die Funktion dieser Zellen ist weitgehend

unbekannt (NIEBAUER, 1968; BREATHNACH und WYLLIE, 1967).

Eng verbunden mit der neuen Entwicklung in der Pigmentzellnomenklatur ist die Einführung einer Terminologie für die spezifischen Organellen der Pigmentzellen, die aufgrund der im letzten Jahrzehnt durchgeführten elektronenmikroskopischen Untersuchungen notwendig wurden. Von SEIJI u.a.(1963) wurden die Begriffe P r ä m e l a n o s o m, M e l a n o s o m und M e l a n i n g r a n u l u m vorgeschlagen. Diese Termini sollten bestimmte Entwicklungsstadien, die verschiedenen Melanisationsgrade und die Elektronendichte der Organellen charakterisieren. Sie fanden in der Literatur häufig Anwendung und wurden auch von der 6. Pigmentzellkonferenz (1966) als allgemein gültig in das Definitionsschema übernommen. In der folgenden Übersicht sind die Begriffe und die Erläuterungen dazu kurz zusammengefaßt.

P r ä m e l a n o s o m:

Dieser Begriff ist auf alle Reifungsstadien der Melanosomen anwendbar. Die Elektronendichte der Prämelanosomen ist mehr oder weniger unterschiedlich. Sie verfügen über ein aktives Tyrosinasesystem nach dem Beginn der Melaninsynthese.

M e l a n o s o m:

Das Melanosom ist eine besondere, melaninhaltige Organelle, in der die Melanisierung abgeschlossen ist, was an der mehr oder weniger uniformen Elektronendichte zu erkennen ist. Eine Tyrosinaseaktivität ist gewöhnlich nicht mehr nachweisbar. Hierin einzuschließen sind multiple Melanosomen, die in sog. Stützmatrizen eingelagert sind, wie z.B. in Makrophagen und Malpighizellen, und für die die Bezeichnung M e l a n o s o m e n k o m p l e x vorgeschlagen wurde (SEIJI u.a., 1961).

Melanin granula:

Als Melanin granula sind anzusehen alle im Lichtmikroskop noch erkennbare, sowohl solitäre als auch komplexe melaninhaltige Partikel. Ein aktives Tyrosinasesystem ist nicht vorhanden.

Die Autoren weisen ferner darauf hin, daß es schwierig ist, zwischen Melanosomen und Prämelanosomen zu unterscheiden, da sich der Zeitpunkt des Beginns der Melaninsynthese nicht eng begrenzen läßt.

2. Herkunft und Entwicklungsphysiologie der Pigmentzellen

Zahlreiche Autoren sind dem Problem der entwicklungsgeschichtlichen Herkunft der Pigmentzellen nachgegangen und haben umfassend darüber berichtet (s. STARCK, 1964). Die älteren Theorien über die Abstammung der Pigmentzellen haben heute jedoch nur noch historische Bedeutung und sollen daher nur kurz wiedergegeben werden.

Von einer großen Zahl der Untersucher wurde angenommen, daß die Pigmentzellen mesodermaler Herkunft seien (LEYDIG, 1857; RIEHL, 1884; AEBY, 1885; KÖLLIKER, 1887; MEIROWSKY, 1908; FISCHER, 1920; ELIAS, 1931, 1934, 1939). Dabei sollen die Pigmentzellen als farblose Vorstufen in die Epidermis einwandern und hier Melanin bilden. Eine modifizierte Interpretation dieser Theorie wurde von RABL (1896), EHLMANN (1896) und SCHUBERT (1903) vertreten, welche die Pigmentzellen zwar vom Mesoderm ableiteten, sie jedoch nicht als spezialisierte Bindegewebszellen betrachteten, sondern als einen Zellstamm eigener Art, der von EHLMANN als Melanoblasten bezeichnet wurde.

Eine kleinere Gruppe von Autoren (KODIS, 1889; JARISCH, 1892; KREIBICH, 1913) vertrat die Ansicht einer ausschließlich epidermalen Herkunft der Pigmentzellen. Die dermalen Melanozyten entstehen nach dieser Auffassung durch Abwanderung epidermaler Zellen in das Korium. In späterer Zeit waren es vor

allem MIESCHER (1922) und BLOCH (1927), die lediglich den Basalzellen und dendritischen Zellen der Epidermis die Fähigkeit zur Melaninbildung zusprachen.

Von einigen Autoren (AEBY, 1895; PRENANT, 1909) wurde sogar die Meinung vertreten, daß die Pigmentzellen aus den Granulozyten entstehen. Auch RABL (1889, 1894, 1896), der zwar für die dermalen Pigmentzellen eine mesenchymale Abstammung annahm, hielt für die epidermalen Melanozyten eine granulzytäre Genese für möglich.

Schon um die Jahrhundertwende wurde von einigen Autoren (RHEINDORF, 1905; STAFFEL, 1906; BOHAC, 1906; MEIROWSKY, 1908) die Ansicht vertreten, daß die Melanozyten histogenetisch mit den Mastzellen verwandt seien. Sie gingen dabei von der Beobachtung aus, daß gelegentlich Melaningranula in Mastzellen vorkommen (sog. Dualgranulierung). Nachdem NAY (1956) erneut aufgrund ähnlicher Beobachtungen an Haarbulbi von Mäusen Mastzellen als Vorläufer von Melanozyten vermutete, waren es in jüngster Zeit vor allem OKUN und Mitarbeiter (1965, 1967a, 1967b, 1967c, 1969), die auf eine mögliche histogenetische Verwandtschaft dieser beiden Zellarten hinwiesen. Ihre Hypothese stützt sich im wesentlichen auf den histochemischen Nachweis von Tyrosinase in Mastzellen unterschiedlicher Lokalisation. Interessanterweise wurde von OKUN et al. (1969) Tyrosinase auch in Mastzellentumoren des Hundes nachgewiesen. Darüberhinaus wurden embryologische Beziehungen, morphologische und ultrastrukturelle Ähnlichkeiten der beiden Zellsysteme als Hinweis auf ihre mögliche histogenetische Verwandtschaft gedeutet (OKUN et al., 1967).

Ein neuroektodermaler Ursprung aller Pigmentzellen wurde nach Untersuchungen an Knochenfischembryonen erstmals von BORCEA (1909) angenommen. WEIDENREICH (1912) führte entsprechende Untersuchungen an Petro my z o n und Amphibien durch und kam zu dem gleichen Ergebnis, das er wie folgt formulierte: "Es scheint mir nämlich so, als wenn die Pigmentzellen ektodermaler Herkunft wären und sich aus der Zellmasse

des Verschlußgebietes des Neuralrohres ähnlich wie die Nervenleiste loslösten, um sich von da aus im Organismus auf bestimmten Wegen auszubreiten; die Ausarbeitung des Pigments braucht dabei erst zu erfolgen, wenn die Zelle ihr Lokalisationsgebiet bereits erreicht hat."

Diese Annahme wurde durch erst Jahrzehnte später einsetzende entwicklungsphysiologische Untersuchungen weitgehend bestätigt. Insbesondere DuSHANE (1934, 1936, 1939, 1944) gebührt das Verdienst, durch ausgedehnte experimentelle Untersuchungen den eindeutigen Beweis für die neuroektodermale Herkunft der Pigmentzellen erbracht zu haben. Die Klärung dieser Frage bei Säugetieren gelang RAWLES (1947), die durch Transplantation von Gewebskombinationen embryonaler Mäuse eines stark pigmentierten Mäusestammes auf das Coelom albinotischer Leghorn-Hühner den neuroektodermalen Ursprung der Pigmentzellen nachweisen konnte. Eine Pigmentbildung in den Implantaten trat nur dann auf, wenn diese Neuralleistmaterial oder Neuralleistenderivate enthielten. Weiterhin stellte RAWLES fest, daß sich die Neuralleistenzellen von medial nach ventrolateral ausbreiten, und daß die Pigmentbildungspotenz von kranial nach kaudal fortschreitet. Für den Menschen ist die Neuralleiste als entwicklungsgeschichtlicher Abstammungsort der Pigmentzellen nicht eindeutig nachgewiesen worden (ZIMMERMANN und BECKER, 1959). Man nimmt aber an, daß die Ergebnisse von RAWLES bei Mäusen auch auf den Menschen übertragbar sind.

Die Autoren, die sich mit der Entwicklungsgeschichte der Pigmentzellen beim Menschen befaßten (ZIMMERMANN und CORNBLEET, 1948; ZIMMERMANN, 1950, 1954; ZIMMERMANN und BECKER, 1955, 1959; BECKER, FITZPATRICK und MONTGOMERY, 1952) stellten umfangreiche Untersuchungen an Feten von Negern und Weißen an. Diese Untersuchungen erstreckten sich etwa von der 7. Graviditätswoche bis zum Geburtstermin. Man stellte zunächst fest, daß etwa bis zur 9. Woche die potentiellen Pigmentzellen von

den umgebenden Mesenchymzellen nicht zu unterscheiden sind. In der 10.-11. Woche werden die ersten Melanoblasten in der Dermis von Negerfeten beobachtet, wobei in der Kopfreion, im Nacken und in der Sakralgegend ein Großteil der Melanoblasten mit argentaffinen Granula ausgestattet sind. Während der 12. Woche kommen in verschiedenen Körpergebieten bereits die ersten unreifen Melanozyten zur Beobachtung, was besonders im dorsalen Rumpfgebiet, auf den Dorsalflächen der Oberarme, der Hände und der Füße in Erscheinung tritt. Ihr Verteilungsmuster in der Dermis ist unregelmäßig. Die Zeit zwischen der 12. und 14. Woche ist charakterisiert durch ein auffällig massives Einwandern dermalen Dendritenzellen in die Epidermis. Zu diesem Zeitpunkt wird bereits die Zahl unreifer Zellformen in der Dermis von den epidermalen Dendritenzellen weit übertroffen. Die Zeit zwischen der 15. und 20. Graviditätswoche ist gekennzeichnet einmal durch ein relativ konstantes Verhältnis von unreifen Zellformen gegenüber dermalen Melanozyten und zum anderen durch die Anordnung dermalen Melanozyten in unmittelbarer Nachbarschaft von Blutkapillaren, was besonders in der Kopfhaut in Form perivaskulärer Ketten deutlich wird (17.-20. Woche).

In der 2. Hälfte der fetalen Entwicklung sind im dermalen Bindegewebe bis auf einige Ausnahmefälle keine Vorläuferzellen mehr nachweisbar. Man nimmt an, daß diese Zellen entweder die Dermoepidermalgrenze bereits passiert haben, oder daß sie unter Verlust ihrer Tyrosinaseaktivität degeneriert sind. Ersteres erscheint unwahrscheinlich in Kenntnis der Tatsache, daß die Melanozytenzahl in der Epidermis nach dem 5. Fetalmonat in der Regel nicht mehr ansteigt.

In bestimmten Körperregionen (Kopf, Sakralgegend, Hand- und Fußrücken) bleiben fast immer Vorläuferzellen in der Dermis zurück. Dort kann man sie noch zum Zeitpunkt der Geburt nachweisen.

Eine Übergabe von Pigmentgranula durch dendritische Melanozyten an Epithelzellen wurde im 5. Fetalmonat beobachtet (ZIMMERMANN und CORNBLEET, 1948; ZIMMERMANN und BECKER jr., 1959).

Über die Entwicklung der Haut- und Mundhöhlenschleimhautpigmentierung des Hundes liegt bisher nur eine kürzlich publizierte Arbeit von CONROY und BEAMER (1970) vor. Diese Autoren untersuchten 29 Feten der Labrador Retriever-Rasse im Alter von 18-55 Tagen nach der Paarung. Die Feten wurden durch Sektio entwickelt. Aufgrund ihrer Untersuchungsergebnisse glauben CONROY und BEAMER (1970) auch für den Hund die Neuralleistentheorie der Pigmentzellgenese bestätigen zu können, wobei die Melanoblasten entlang der Gefäßadventitia von der Neuralleiste in die Haut wandern sollen. Weiterhin stellten die Autoren fest, daß die Neuralleistenzellen auf ihrer Wanderung zur Epidermis sämtliche Reifungsstadien bis zum melaninproduzierenden Melanozyten durchlaufen. Die ersten Melanoblasten ließen sich mit Hilfe der Versilberungstechnik nach MASSON in der Dermis des Kopfes, der Brustwand und des Bauches von Feten mit 25-28 mm SSL - entsprechend einer Graviditätsdauer von etwa 29 Tagen - nachweisen. Einzelne pigmenthaltige dermale Melanozyten waren erstmals bei Feten von 32-42 mm SSL - entsprechend einer Graviditätsdauer von 30-32 Tagen - festzustellen. Mit zunehmendem Alter fanden CONROY und BEAMER eine Verminderung in der Zahl der dermalen Melanoblasten und Melanozyten, doch konnten sie auch bei einer geburtsreifen Frucht noch dermale Pigmentzellen in verschiedenen Körperregionen beobachten. Epidermale Melanozyten fanden sich frühestens bei Feten von 25-28 mm SSL, d.h. etwa am 29.-30. Tag der Gravidität, in der Epidermis des Kopfes, des Halses, des Thorax, des Bauches, der Gliedmaßen und des Schwanzes. Hinsichtlich der Besiedlungsdichte ließ sich im Verlauf der intrauterinen Entwicklung im Bereich des Kopfes ein posterior-anterior, im Bereich des Rumpfes ein dorso-ventraler und an den Gliedmaßen ein proximo-distaler Gradient erkennen.

Melanozyten waren auch in primordialen und differenzierten Haarfollikeln, ekkrinen Schweißdrüsen und in Talgdrüsen nachweisbar. Sie traten jedoch erst in späteren Entwicklungsstadien der Anhangsgebilde auf. CONROY und BEAMER (1970) glauben daher, daß ihre Besiedlung mit Melanozyten von der bereits pigmentierten Epidermis her erfolgt.

Auffälligerweise waren dermale Melanozyten im Bereich der Sohlen- und Zehenballen, des Nasenspiegels und der Lippen-schleimhaut nie nachzuweisen. Die Untersucher nehmen deshalb an, daß die epidermale Melanozytenbesiedlung dieser Lokalisationen durch intraepitheliale Einwanderung von Pigmentzellen aus benachbarten pigmentierten Gebieten erfolgt, in ähnlicher Weise, wie dies für die Pigmentierung der Hautanhangsgebilde gilt.

3. Morphologie und Lokalisation der Pigmentzellen

Pigmentzellen kommen vor in der Oberhaut mit ihren Anhangsgebilden (Haare, Talgdrüsen, Schweißdrüsen), im dermalen Bindegewebe, in den Schleimhäuten (Mund, Nase, Auge), in der Retina und Iris des Auges sowie in den Meningen des Zentralnervensystems. Entsprechend dieser Lokalisationen werden sie als epidermale, dermale, retinale und meningeale Melanozyten bezeichnet (FITZPATRICK et al., 1966; NIEBAUER, 1968). Da es sich in den meisten Fällen um Zellen handelt, die mit Zytoplasmafortsätzen ausgestattet sind, spricht man allgemein von "Dendritenzellen" und meint damit in erster Linie die pigmentbildenden Zellen. Da sich die vorliegende Arbeit lediglich mit den Melanozyten der Haut befaßt, soll auf die Pigmentzellen anderer Lokalisationen daher nicht näher eingegangen werden.

A. Epidermale Melanozyten

a) Lokalisation der Melanozyten

Die epidermalen Melanozyten kommen gewöhnlich in der Basalzellschicht, jeweils zwischen zwei Basalzellen liegend, vor (CLARK, WATSON und WATSON, 1961). Häufig wölbt sich ihr Zytoplasma in die Dermis vor (ZELICKSON und HARTMANN, 1961). Die Melanozyten sind aber immer durch die Basalmembran vom dermalen Bindegewebe getrennt (BIRBECK u.a., 1961; BREATHNACH u.a., 1963). Die Endausläufer der Melanozyten können bis in das Stratum spinosum hinein verfolgt werden (SNELL, 1965). In stimulierter Epidermis (Thorium X) sollen epidermale Melanozyten nicht nur im Stratum basale, sondern auch in suprabasalen Zellagen zu finden sein (BREATHNACH, BIRBECK und EVERALL, 1963). In Hautbezirken mit einem ausgeprägten Reteleisten-system finden sich die Melanozyten vorwiegend im Bereich der Reteleisten, während die dazwischenliegende Epidermisareale eine geringere Besiedlung mit Pigmentzellen aufweisen. Diese Befunde wurden sowohl beim Menschen als auch bei Primaten erhoben (SZABO, 1959; ORKIN und SCHWARTZMANN, 1961; MONTAGNA, 1966). Die Dendriten verlaufen in den Interzellularräumen der Keratinozyten und sind deshalb unregelmäßig abgelenkt. Die feineren Nebenäste der Dendriten enden oft in der Nachbarschaft von Basalzellen in Form einer Anschwellung, die einer Kapuze oder einem Knopf ähnlich ist (BILLINGHAM, 1948 u.a.) und die einen intimen Kontakt mit der Zellmembran der Basalzelle hat. Die Dendriten verschiedener benachbarter Melanozyten können ineinander- oder übereinandergreifen, so daß das Bild eines unregelmäßigen Maschenwerkes entsteht. Auch die Verschmelzung der Endkappen verschiedener Melanozyten-Dendriten ist beobachtet worden (BILLINGHAM, 1948 u.a.).

b) Zytologie der Melanozyten

BILLINGHAM (1948) berichtet ausführlich über die Morphologie der Pigmentzellen: Der Melanozyt des Meerschweinchens

besteht aus einem meist polymorphen Zellkörper, dem P e r i k a r y o n, dessen durchschnittlichen Querdurchmesser BILLINGHAM mit 14-16 μ angibt, und 2-7 unregelmäßig angeordneten Dendriten, die sich wiederum häufig verzweigen können. Die Dendriten erreichen eine Länge von etwa 100 μ . Eine Pigmentzelle ist demnach in den meisten Fällen größer als eine Basalzelle (11-14 μ). An ihrem Ursprung haben die Dendriten einen mittleren Querdurchmesser von 2-5 μ .

Im Zellplasma der Dendritenzellen findet man in mehr oder weniger großer Anzahl braune bis schwarzbraune Pigmentgranula von uniformer Größe, mit denen die Zelle oftmals so stark beladen ist, daß diese ein fast homogen schwarzbraunes Aussehen erhält. Häufig ordnen sich die Granula an der Peripherie des Perikaryon (zentrifugale Melaninsynthese !) und vor allem in den Dendriten an, so daß in der Mitte der Zelle eine helle Zone entsteht, die den Ort des Nukleus markiert (BILLINGHAM, 1948 u.a.).

In konventionell gefärbten Paraffinschnitten (z.B. bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung) stellen sich wenig pigmentierte Melanozyten als basal gelegene, vakuolisiert erscheinende Zellen mit kleinem Kern dar, die keine Interzellularbrücken besitzen und deren Dendriten nicht oder nur angedeutet erkennbar sind. Diese Zellen wurden von MASSON als "Klarzellen" ("Clear"Cells) bezeichnet (zit. nach NIEBAUER, 1968). Sie wurden von CLARK, WATSON und WATSON (1961) mit Hilfe der Dopamethode einer genaueren histochemischen und elektronenmikroskopischen Untersuchung unterzogen. Dabei stellte sich heraus, daß nicht alle Klarzellen dopapositiv waren. Von den genannten Untersuchern wurde daher der Schluß gezogen, daß es neben "klaren" Melanozyten auch "klare" Keratinozyten geben müsse, wobei die letzteren einen Schrumpffartefakt darstellen sollen, das durch die Gewebsfixation zustande kommt. SZABO (1959) konnte in der menschlichen Haut keine dopanegativen Klarzellen nachweisen und kam zu dem Schluß, daß in normaler menschlicher Epidermis alle Melanozyten dopapositiv sind. Dabei können allerdings

regionale Unterschiede in der Intensität der Dopareaktion bestehen.

Dopaneegative Melanozyten kommen mit Sicherheit in der Basalschicht der äußeren Wurzelscheide des Haarbalgs außerhalb der melanogenetischen Zonen vor und werden daher als amelanotische Melanozyten bezeichnet. Sie ergeben auch keine positive MASSON-FONTANA-Reaktion (STARRICCO, 1959, 1960, 1963; MISHIMA und WIDLAN, 1966). Neure Untersuchungen deuten jedoch darauf hin, daß beim Menschen entgegen der ursprünglichen Annahme SZABOs (1959) auch in der Epidermis amelanotische Melanozyten vorhanden sind (MISHIMA und WIDLAN, 1967; QUEVEDO, SZABO und VIRKS, 1965, 1969). Diese Annahme stützt sich im wesentlichen auf die Zunahme der Melanozytenzahlen in UV-bestrahlter Epidermis. Da diese jedoch möglicherweise Folge einer echten Vermehrung der vorhandenen dopapositiven Melanozyten oder einer Invasion von Melanoblasten aus der Dermis (QUEVEDO, SZABO und VIRKS, 1965) ist, kann die Existenz amelanotischer Melanozyten in der menschlichen Epidermis nicht als bewiesen gelten (NIEBAUER, 1968).

c) Feinstruktur der epidermalen Melanozyten

Befunde über die Feinstruktur der Melanozyten sind mit der Entwicklung der Elektronenmikroskopie naturgemäß erst in neuerer Zeit bekannt geworden. Die bisherigen Untersuchungsergebnisse zeigen, daß der epidermale Melanozyt eine Zelle ist, die sich fundamental von den Epithelzellen unterscheidet und in mancher Beziehung (Pigmentbildung, Abgabe der Pigmentgranula) an sekretorische Zellen erinnert (NIEBAUER, 1968; PETZOLD, 1967). Die Zellmembran des Perikaryon ist glatt oder weist einen leicht wellenförmigen Verlauf auf, im Gegensatz zu der stark gefalteten Zellmembran der Keratinozyten (BIRBECK, 1961; SNELL, 1965). Entlang der Dendriten kann die Membran durch die Bildung kleiner Poren unterbrochen sein (SNELL, 1965). Desmosomen und Hemidesmosomen fehlen.

Charakteristisch ist auch die Abwesenheit von Tonofilamenten und Tonofibrillen im Zytoplasma (CHARLES und INGRAM, 1959; DROCHMANS, 1960). Das endoplasmatische Retikulum ist meist gut ausgebildet und ähnelt in seiner Struktur dem Endoplasmatischen Retikulum von Drüsenzellen. Die meist zahlreichen Mitochondrien sind in der Regel größer als diejenigen der Epithelzellen (CLARK und HIBBS, 1958). Der Golgiapparat ist gut entwickelt und enthält oft bläschenartige Strukturen (CHARLES und INGRAM, 1959), die in Beziehung zur Melanosomen-genese stehen. Spezifischer Bestandteil der Melanozyten sind die Melanosomen und ihre unreifen Vorstufen, die Prämelanosomen. Letztere lassen sich jedoch in Melanozyten normaler Epidermis oft nur schwer nachweisen (NIEBAUER, 1968). Die reifen Melanosomen stellen im allgemeinen uniform elektronendichte strukturlöse Granula dar, deren Größe, Gestalt und Struktur genetisch gesteuert werden. Insbesondere Größe und Gestalt variieren von Spezies zu Spezies (MARKERT et al, 1959; SILVERS, 1961; MOYER, 1963, 1966; DROCHMANS, 1963; MISHIMA, 1965). MISHIMA fand darüberhinaus eine Variabilität des Melanosomenbaus bei verschiedenen pathologischen Zuständen der Pigmentzellen (Naevi, maligne Melanome, Vitiligo, Albinismus), für die er den Begriff des Melanosomenpolymorphismus prägte. Die Struktur der Prämelanosomen hängt von ihrem Reifungszustand ab. Dabei lassen sich frühe, intermediäre und späte Entwicklungsstadien unterscheiden (NIEBAUER, 1968), denen sich mit Einschränkungen die folgenden, von DROCHMANS (1966) beschriebenen Melanosomentypen zuordnen lassen: 1. das primäre, fibrilläre Melanosom, welches die früheste Entwicklungsstufe darstellt und lediglich helixartig gewundene Fibrillen enthält, 2. das gestreifte Melanosom als Intermediärform, welches sich vom fibrillären Melanosom durch eine Kondensation der Fibrillen unterscheidet, und 3, das dichte Melanosom, die reife Form, welches durch die Anlagerung des Melaninpolymers gekennzeichnet ist und damit dem eigentlichen Melanosom der derzeitigen Nomenklatur entspricht.

d) Morphogenese der Pigmentbildung

Nachdem zunächst der Zellkern (ROESLE, 1904; MEIROWSKY, 1908; SZILY, 1911; JELIASKOWA-PASPALEWA, 1930; GRAUPNER, 1934; MEIROWSKY und FREEMAN, 1951; KADAS, 1952; RADAELL, 1961) und Mitochondrien (LUNA, 1920; RENYI, 1924; MAKAROV, 1929; SIN-IKE, 1939; WOODS et al., 1950, 1963 und DU BUY et al. 1949, 1963) - sogenannte Pigmentbildungszentren (WEISSENFELS, 1956) - als Orte der Melaninsynthese angesehen wurden, stehen heute der Golgiapparat (u.a. HIRSCH, 1957; BARNICOT und BIRBECK, 1958; SEIJI et al., 1961; SEIJI, 1963; WELLINGS und SIEGEL, 1963) und das endoplasmatische Retikulum (u.a. ZELICKSON, HIRSCH und HARTMANN, 1965; NOVIKOFF et al., 1968; MAUL, 1969) als Bildungsstätten des Melanins und der Melanosomen im Mittelpunkt der Diskussion.

Nach den Vorstellungen von WELLINGS und SIEGEL (1963) sammelt sich Protein innerhalb von Ergastoplasmaschläuchen an und wandert in den Bereich des Golgiapparates, wobei die Wanderung möglicherweise innerhalb des Kontinuums von Ergastoplasma und Golgimembranen erfolgt. Die Proteinpartikel werden dann im Golgiapparat konzentriert und bilden dort einen Kern für die Entstehung der Melanosomen. Dieser einem Prämelanosom entsprechende Kern ist reich an Tyrosinase und nimmt eine kleine Vakuole des Golgiapparates ein. Weitere Organisation der Proteinmatrix mit Anreicherung von Tyrosinase und nachfolgender Melaninsynthese führen dann zur Bildung der reifen Melanosomen. Neuere Untersuchungen erforderten eine Erweiterung dieser Vorstellungen. NOVIKOFF et al. (1968) wiesen in B 16 und Harding-Passey-Melanomen der Maus elektronenoptisch Tyrosinase und saure Phosphatase sowohl in den Prämelanosomen als auch im Bereich spezialisierter glatter Ergastoplasmaschläuche in der Nähe des Golgiapparates (GERL) nach und schlossen daraus, daß die Prämelanosomen wahrscheinlich im GERL entstehen. Durch Serienschnittuntersuchungen an einem kultivierten, menschlichen malignen Melanom konnte MAUL (1969) zeigen, daß ein Großteil der Prämelanosomen im Bereich

erweiterter Schläuche des glatten endoplasmatischen Retikulums in der Nähe des Golgiapparates entstehen, womit die Hypothese von NOVIKOFF et al. (1968) eine Bestätigung fand.

e) Abgabe der Pigmentgranula an die Keratinozyten

Nach Abschluß der Melanisierung wandern die Melanosomen in die Dendriten und sammeln sich dort an. Von hier aus werden sie an die umliegenden Keratinozyten und zwar überwiegend an die Basalzellen abgegeben (NIEBAUER, 1968), wo sie sich kappenartig über dem Zellkern anordnen (sogenanntes "Nuclear capping" nach BILLINGHAM, 1948, et al.). Der Mechanismus der Melanosomenübertragung an die Epithelzellen ist noch nicht völlig geklärt. Von MASSON (1948) wurde die Meinung vertreten, daß die Pigmentgranula nach Art eines Inokulationsprozesses aktiv an die Keratinozyten abgegeben werden, ein Vorgang, den MASSON (1948) als "Zytokrinie" bezeichnete. SWIFT (1964) nahm aufgrund elektronenmikroskopischer Untersuchungen an, daß die Melanosomen durch kleine Poren an der Spitze der Melanozytendendriten in den extrazellulären Raum zwischen Basalzellen und Melanozyten ausgeschleust und dann von den Epithelzellen phagozytiert werden. Diese Ergebnisse konnten von anderen Untersuchern nicht bestätigt werden (MOTTAZ und ZELICKSON, 1967; KLAUS, 1969). Von BIRBECK, MERCER und BARNICOT (1956) wurde erstmals die Vorstellung geäußert, daß die Dendritenspitzen der Melanozyten mit den darin enthaltenen Melaningranula von den Keratinozyten phagozytiert werden. Mikrokineematographische Untersuchungen an Gewebekulturen von Meerschweinchenepidermen (KLAUS, 1969) bestätigen weitgehend die Hypothese von BIRBECK, MERCER und BARNICOT (1956). Nach KLAUS (1969) läßt sich der von 30 Minuten bis zu 4 Stunden dauernde Übertragungsprozeß in 4 Stadien einteilen: 1. Einschleusung der Dendriten in die Epithelzellen, 2. Abtrennung der Dendritenspitze, 3. Retraktion des Dendritenstumpfes und 4. Digestion des inkorporierten Dendritenabschnittes mit nachfolgender Dispersion der Melanosomen im Zytoplasma der Epithelzelle. Für die Phagozytosehypothese sprechen auch die

Befunde von MOTTAZ und ZELICKSON (1967), die elektronenmikroskopisch zeigen konnten, daß die Spitzen der Melanozytendendriten von pseudopodienartigen Zytoplasmafortsätzen der Keratinozyten umgeben sind, danach von den Dendriten abgelöst und in das Zellplasma der Epithelzellen eingeschlossen werden. Der elektronenmikroskopische Nachweis von saurer Phosphatase in den inkorporierten Melanosomenaggregaten, der auf die Anwesenheit von Lysosomen in den Keratinozyten hindeutet (GAZZOLO und PRUNIERAS, 1968), ist ein weiterer Hinweis auf die phagozytische Natur des Übertragungsmechanismus, in dem die Epithelzellen die aktive Rolle der Phagozytosezellen spielen. Der Steuerungsmechanismus dieses Übertragungsprozesses ist bis heute weitgehend unbekannt (KLAUS, 1969).

B. Melanozyten der Hautanhangsgebilde

Haarfollikel:

Zahlreiche Autoren haben sich in einschlägigen Arbeiten mit dem Problem der Haarpigmentierung und der Besiedlung der Haarfollikel mit Pigmentzellen befaßt (RIEHL, 1884; PECK, 1929; STARRICCO, 1959, 1960; BONSE, 1963 u.a.). STARRICCO (1960) teilt die Haarfollikel hinsichtlich ihrer Melanozytenbesiedlung in 4 Zonen ein, in zwei melanotische (obere Follikelzone im Bereich des Infundibulums und oberer Bulbusteil im Bereich der dermalen Papille) und in zwei amelanotische (mittlerer und tieferer Teil des Follikels und die äußere Wurzelscheide im Bereich des Haarbulbus). BONSE (1963) stellte durch Untersuchungen an verschiedenen Kaninchenrassen unter anderem fest, daß die Melanozyten zwischen den Matrixzellen über der dermalen Papille liegen und ihr Pigment an die Mark- und Rindenzellen des Haares abgeben. Weiterhin findet man melanotische Dendritenzellen in der äußeren Wurzelscheide der von STARRICCO bezeichneten melanogenetischen Zonen.

Talgdrüsen

Nach MACHIDA und PERKINS (1966) kommen bei den von ihnen untersuchten Affenarten melanotische Melanozyten sowohl um die Drüsenausführungsgänge herum als auch an der Peripherie der Drüsenazini vor. Bei einigen Affenfamilien (z.B. Lemuridae) sind die Talgdrüsen so stark pigmentiert, daß sogar das Sebum Pigmentgranula enthält. Bei anderen Affenarten wiederum finden sich melanotische Melanozyten nur entlang der Ausführungsgänge oder sie fehlen vollkommen.

Schweißdrüsen

MACHIDA und PERKINS (1966) fanden bei den meisten Primatenspezies weder in den Knäueldrüsen selbst noch in deren Ausführungsgängen Pigment. In zwei Ausnahmefällen (Golden Spider Monkey und Howler Monkey) waren die Ausführungsgänge der apokrinen Schweißdrüsen pigmentiert. Im Sekretstück der Schweißdrüsen des Black-Collared Tamarin fanden sie dendritische melanotische Melanozyten, die die Knäueldrüsen netzartig umgaben. Dieser Befund wurde bereits von MONTAGNA und YUN (1964) bei Untersuchungen der Haut des Hausschweines erhoben. In den exkretorischen Ausführungsgängen ekkriner Schweißdrüsen war nur bei einigen Spezies (Black Collared Tamarin, Howler Monkey, Woolly Monkey, Golden Spider Monkey) eine Pigmentierung zu beobachten. In den sekretorischen Teilen ekkriner Schweißdrüsen konnten keine Melanozyten gefunden werden.

Neben den zahlreichen Arbeiten über die Haut der Primaten aus dem Arbeitskreis um MONTAGNA findet man in der Literatur nur sehr spärliche Angaben über das Vorkommen von Pigmentzellen in den drüsigen Hautanhangsgebilden, insbesondere der Schweißdrüsen der Tiere und des Menschen. Einige Untersucher (WEBB und CALHOUN, 1954; LOVELL und GETTY, 1957) beschäftigten sich zwar eingehend mit der mikroskopisch-anatomischen Beschaffenheit der Hundehaut, sie machten aber keinerlei Angaben über das Vorkommen von Pigmentzellen in den Hautdrüsen. Auch in einer ausführlichen Arbeit über die Haut des Menschen (HORSTMANN, 1957) finden sich hierüber keine Hinweise.

C. Dermale Melanozyten

Bei fast allen Säugetieren kommen zumindest in bestimmten Körperregionen dermale Melanozyten vor (BILLINGHAM und SILVERS, 1960). Sie sind gewöhnlich größer als die epidermalen Pigmentzellen und haben eine spindelförmige Gestalt. Gelegentlich besitzen sie auch dendritenartige Fortsätze. Die Melaningranula sind teils klein, teils relativ grob. Die Dopareaktion ist mehr oder weniger stark positiv, kann jedoch auch negativ ausfallen (NIEBAUER, 1968). MACHIDA und PERKINS (1967) unterscheiden bei den subhumanen Primaten, bei denen dermale Melanozyten häufig sind, zwei Zelltypen:

1. kleine, runde Melanozyten, die im Stratum papillare liegen,
2. große, faserartige, bipolare Melanozyten, die ihren Sitz im Stratum reticulare des Corium haben.

Während der größte Teil der dermalen Melanozyten bzw. ihrer Vorläufer, der Melanoblasten, beim Menschen im Verlauf der 12. bis 14. Schwangerschaftswoche in die Epidermis einwandert (siehe auch Kapitel 2, Seite 9), können nach den Untersuchungen von ZIMMERMANN und BECKER (1959) "pools" derartiger Zellen in der Haut des Kopfes, der Sakralgegend sowie der Hand- und Fußrücken bis zur Geburt nachweisbar sein. Postnatal finden sich dermale Melanozyten beim Menschen in der Regel nur noch im Bereich der Sakralregion, wo in der Embryonalzeit das kaudale Ende der Neuralleiste bzw. des Neuralrohres gelegen ist (STARCK, 1964). Hier bilden sie die morphologische Grundlage des sogenannten Mongolenfleckes, der vorzugsweise bei Mongolen, Japanern, Chinesen, Negern und südamerikanischen Indios vorkommt, aber auch ausnahmsweise bei Weißen beobachtet werden kann (ZIMMERMANN und BECKER, 1959; BILLINGHAM und SILVERS, 1960; COTTINI, 1963; STARCK, 1964; NIEBAUER, 1968; u.a.). Die Mongolenflecke gehen gewöhnlich um das 5. Lebensjahr spontan zurück (NIEBAUER, 1968), können aber auch gelegentlich persistieren (BILLINGHAM und SILVERS, 1960). Dermale Melanozyten stellen wahrscheinlich auch den Ausgangsort

menschlicher pathologischer Hautveränderungen wie des Naevus Ota, des Naevus Ito und des blauen Naevus dar (COTTINI, 1963; NIEBAUER, 1968; PETZOLD, 1967; ZIMMERMANN und BECKER, 1959).

Bei der Maus finden sich dermale Melanozyten im Bereich der Ohren, der Fußsohlen, des Skrotums und der Mundspalte, während sie in der Rumpfhaut fehlen (STEINER-WOURLISCH, 1925; REYNOLDS, 1954; MARKERT und SILVERS, 1956). Über das Vorkommen dermalen Melanozyten bei subhumanen Primaten liegen zahlreiche Untersuchungen aus der Schule von MONTAGNA vor. Nach der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse von MACHIDA und PERKINS (1967) zeigen eine Reihe von Affenarten eine starke dermale Pigmentierung nur in bestimmten Körpergegenden (Augenlider, Lippen, Nase, Ohren, äußere Genitalien). Andere Arten haben ausgebreitete Melanozytenlager in der Dermis des gesamten Körpers. Bei einer Gruppe weiterer Spezies sind dermale Pigmentzellen nur in geringer Zahl vorhanden oder fehlen gänzlich. Insgesamt läßt sich nach MACHIDA und PERKINS (1967) ein reziprokes Verhältnis zwischen dem Vorkommen dermalen und epidermalen Melanozyten feststellen (siehe auch Kapitel "Verteilungsmuster der epidermalen Melanozyten").

Hinsichtlich des Vorkommens dermalen Melanozyten beim Hund liegen bisher nur wenige und widersprüchliche Angaben vor. SZÁBO (zit.nach ORKIN und SCHWARTZMANN, 1961) konnte mit Hilfe der Dopareaktion in der Dermis der Fußsohlen, des Schwanzes, des äußeren Ohres, des Nasenspiegels und der Stirn normaler Hunde keine dopapositiven Melanozyten nachweisen. Auch BAKER (1966) fand in der Dermis neugeborener Hunde keine Melanozyten. Dagegen berichtet MANTEL (1967) über das häufige Vorkommen dermalen Melanozyten in der Haut von Hunden verschiedener Rassen und Altersstufen. In dopainkubierten Gefrierschnitten waren bei 90 untersuchten Tieren in etwa 50% der Fälle in der Dermis der Oberlippe, des Skrotums und der Vulva sowie der Perianalgegend dopapositive Melanozyten nachweisbar. In etwa 30% der Fälle fanden sich dermale Melanozyten

in der Haut der ventralen Halsgegend und der Nabelgegend, während sie im Bereich des Nasenspiegels nur zu etwa 5 % nachweisbar waren.

Die auch für das Verständnis pathologischer Prozesse wichtige Frage nach der Herkunft dermalen Melanozyten bei erwachsenen Individuen hat sich noch nicht befriedigend klären lassen (NIEBAUER, 1968). Nach experimentellen Untersuchungen mit DMBA (Dimethylbenzanthrazen) induzierten tumorartigen Melanozytenansammlungen in der Dermis von Mäusen gibt es dafür folgende Erklärungsmöglichkeiten (SZABO, 1963):

1. Aktivierung epidermaler Melanozyten, die in die Dermis abwandern,
2. Aktivierung dermalen Melanozyten,
3. Abwanderung aktiver Haarbalgmelanozyten in die umgebende Dermis.

Dabei dürfte nach SZABO (1963) die letztgenannte Möglichkeit am wahrscheinlichsten sein.

4. Histochemie des Melanins und der Melanozyten

A. Histochemische Eigenschaften des Melanins

Wenn auch die histologische Identifizierung des Melanins in der Regel keine besonderen Schwierigkeiten bereitet, kann es dennoch in manchen Fällen notwendig sein, eine Differenzierung zwischen Melanin und anderen Pigmenten, wie beispielsweise Lipopigmenten und hämoglobinen Pigmenten zu treffen.

Die bedeutendste physikalisch-chemische Eigenschaft des Melanins, die seine Abtrennung gegenüber anderen Pigmenten erlaubt, ist seine Unlöslichkeit in allen Lösungsmitteln, die zu keiner wesentlichen Zerstörung des Gewebes führen. Löslich ist Melanin lediglich in starken Laugen (KOH und NaOH). Eine weitere wichtige Eigenschaft des Melanins ist seine Bleichbarkeit mit starken Oxydationsmitteln, wie Wasserstoffsuperoxyd,

Kaliumpermanganat, Kaliumchlorat, Chromsäure, Peressigsäure und Perameisensäure. Auf der Grundlage dieser Eigenschaft basierende Bleichmethoden sind bei PEARSE (1961) zusammengestellt.

Ein drittes Charakteristikum des Melanins ist seine Argentaffinität, das heißt seine Fähigkeit, ammoniakalische Silberlösung zu metallischem Silber zu reduzieren. Nachdem BIZZOZERO (1908) erstmals auf diese Eigenschaft hingewiesen hatte, wurde von MASSON (1914) eine Färbemethode entwickelt, die heute noch in einer Reihe von Modifikationen gebräuchlich ist. Mit Hilfe der MASSON-FONTANA-Reaktion läßt sich nicht nur präformiertes Melanin, sondern auch Prämelanin nachweisen. Dieses stellt nach einer Definition von MISHIMA (1960) eine ungefärbte Vorstufe des Melanins dar, die eine spezifische Affinität zu reduziertem Silber hat, jedoch nicht mit normalem Silbernitrat reagiert. Nach Ansicht zahlreicher Autoren (u.a. ZIMMERMANN, 1959; MISHIMA, 1960; MISHIMA und WIDLAN, 1966, 1967;) kommt der MASSON-FONTANA-Reaktion ein hohes Maß an Spezifität zu. Diese läßt sich auch auf ultrastruktureller Ebene nachweisen. Mit einer für die Elektronenmikroskopie entwickelten Modifikation dieser Methode konnte MISHIMA (1964) zeigen, daß sich die Silbergranula selektiv an Melanosomen und Prämelanosomen der Pigmentzellen ablagern, während andere Zellstrukturen, insbesondere Mitochondrien, ungefärbt bleiben.

Nach ZIMMERMANN (1959) und MISHIMA und WIDLAN (1966) lassen sich Melanoblasten mit Hilfe der Versilberung nach MASSON-FONTANA früher und häufiger nachweisen als mit der Dopareaktion.

In ähnlicher Weise wie mit der MASSON-FONTANA-Reaktion läßt sich Melanin mit der Ferri-Ferrizyanid-Methode von SCHMORL (PEARSE, 1961) darstellen. Nach NIEBAUER (1968) ist die Spezifität dieser Methode jedoch weniger hoch, da neben Melanin und anderen Diphenolen auch Sulfhydrylgruppen und Vitamin C eine positive SCHMORL-Reaktion ergeben.

LILLIE (1957) fand, daß Melanin in der Lage ist, mit zweiwertigem Eisen Komplexe zu bilden, die mit der Turnbull-Blau-Reaktion nachgewiesen werden können. Eine auf diesem Prinzip von LILLIE (1957) entwickelte histochemische Methode soll hochspezifisch für Melanin sein (PEARSE, 1961).

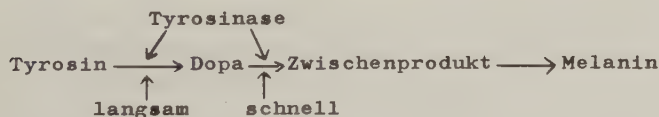
B. Histochemie der Melanozyten

a. Dopareaktion

Das Leitenzym der Melanozyten stellt die Dopaoxydase oder Tyrosinoydase dar, die eine außerordentliche Rolle in der Erforschung der Pigmentzellen gespielt hat und noch heute spielt. BLOCH und RYHNER (1916/1917) gelang es, mit Hilfe einer neuentdeckten Substanz, des L,3,4,-Dihydroxyphenylalans (=DOPA) histochemisch eine granuläre Schwarzfärbung in den epidermalen Pigmentzellen zu erzielen. Durch zahlreiche Versuche kamen die Autoren zu der Schlußfolgerung, daß in den Melanozyten ein Ferment vorhanden sein müsse, welches das farblose DOPA in Melanin überführe. Das hypothetische Enzym wurde von BLOCH und RYHNER (1916/1917) als Dopa-Oxydase bezeichnet. Diese Interpretation erfuhr alsbald scharfe Kritik. So bezweifelte KREIBICH (1918) die Spezifität des Fermentes, da er außer mit Dopa auch mit Diphenylendiamin das gleiche Resultat erzielen konnte. Insbesondere PRZIBRAM (1921) stellte fest, daß Dopa bei alkalischem pH auch spontan oxydiert wird, und er schloß daraus, daß die von BLOCH beobachtete Pigmentbildung nicht Folge eines enzymatischen Prozesses sei. BLOCH und seine Mitarbeiter (MIESCHER, 1923; BLOCH und SCHAAF, 1925, 1932; BLOCH, 1929) wiesen jedoch nach, daß das bei der Dopa-Reaktion gebildete Pigment zwar bei der Anwendung höherer pH-Werte ubiquitär gefunden werden kann, daß aber bei einem durch Puffer eingestellten pH von 7,3 - 7,4 die Pigmentbildung ausschließlich in Melanozyten und Leukozyten erfolgt. Weitere Kritiker (z.B. OPPENHEIMER, 1926) gingen von der Tatsache aus, daß L-Dopa im Säugetiergewebe nicht gefunden werden könne

und daher auch nicht das natürliche Ausgangsprodukt der Melanogenese sein könne. Wenn auch RAPER (1928) durch Untersuchungen an Pflanzen, Insekten und Meerestieren zeigen konnte, daß Dopa das erste Reaktionsprodukt in der Oxydation des Tyrosins durch Tyrosinase darstellt, so wurde doch lange bezweifelt, daß diese Ergebnisse auf die Pigmentbildung beim Warmblüter übertragbar seien, da eine Tyrosinase bei diesen Tieren nicht nachweisbar war.

HÖGEBOM und ADAMS (1942) sowie LERNER, FITZPATRICK, SUMMERSON und CALKINS (1949) wiesen erstmals biochemisch Tyrosinase in experimentellen Mäusemelanomen und in menschlichen malignen Melanomen nach. FITZPATRICK, BECKER, LERNER und MONTGOMERY (1950) gelang es, in Melanozyten UV-bestrahlter menschlicher Haut mit Tyrosin als Substrat eine Pigmentbildung zu erzeugen, so daß das von RAPER (1928) entwickelte Konzept der Melanogenese eine erneute Stütze fand. Der negative Ausfall der Tyrosinasereaktion unter Benutzung von Tyrosin als Substrat in nichtstimulierten Melanozyten hat nach LERNER, FITZPATRICK, SUMMERSON und CALKINS (1949) seinen Grund darin, daß die Transformation des Tyrosins zu Dopa nur sehr langsam erfolgt (sogenannte Induktionsperiode). Sobald sich jedoch geringe Mengen von Dopa gebildet haben, kommt es zu einer starken Beschleunigung des Oxydationsprozesses und der Pigmentbildung (siehe Schema nach LERNER, FITZPATRICK, CALKINS und SUMMERSON (1949)).



Dopa hat demnach einen katalytischen Effekt auf die Oxydation des Tyrosins, der sich nach den heutigen Vorstellungen folgendermaßen erklärt: Die Tyrosinase gehört zu den kupferhaltigen Phenoloxidasen, deren Aktivität von der reversiblen Oxydation und Reduktion des Kofaktors Kupfer ($\text{Cu}^+ \rightleftharpoons \text{Cu}^{++}$) abhängt (DEANE, BARNETT und SELIGMAN, 1960). Das reduzierte

Enzym greift sowohl Dopa als auch Tyrosin an, während die oxydierte Form lediglich dopaaktiv ist. Bei Anwesenheit von Dopa kommt es durch Oxydation dieser Substanz zu Dopa-Chinon zu einer Reduktion der Tyrosinase und damit zu einer Aktivierung des Fermentsystems und zur Pigmentbildung. Dopa wirkt demnach sowohl als Substrat als auch als Aktivator (LERNER, FITZPATRICK, CALKINS und SUMMERSON, 1949; KERTESZ, 1954; MASON, 1956; FITZPATRICK und KUKITA, 1959). Aufgrund ihrer Untersuchungen kamen LERNER, FITZPATRICK, CALKINS und SUMMERSON (1949) zu dem Schluß, daß die Unterscheidung zwischen Dopa-Oxydase und Tyrosin-Oxydase nicht mehr gerechtfertigt sei und schlugen daher als einzige Bezeichnung für dieses Enzym den Begriff Tyrosinase vor, ein Terminus, der sich heute weitgehend durchgesetzt hat. Neben den Melanozyten ergeben auch polymorphkernige Leukozyten eine positive Dopareaktion. BLOCH und PECK (1930) führten diese Reaktion auf eine von der Dopa-oxydase unterschiedliche Phenoloxydase zurück. Nach heutiger Auffassung ist die positive Dopareaktion in Leukozyten jedoch sehr wahrscheinlich einer Peroxydasewirkung zuzuschreiben, die auf eine spontane Peroxydbildung in phenolhaltigen Lösungen zurückgeht (AGNER, 1941). Außerdem läßt sich diese Peroxydase-reaktion nicht durch kupferbindende Reagentien, wie zum Beispiel Diäthylthiocarbamid hemmen, während die echte Tyrosin-Oxydase in Melanozyten durch diese Inhibitoren gehemmt wird (DEANE, BARNETT und SELIGMAN, 1960; OKUN, EDELSTEIN, NIEBAUER und HAMADA, 1969, et al.).

In methodischer Hinsicht erfuhr der histochemische Nachweis der Dopa-Oxydase eine Reihe von Modifikationen. Während die Originalmethode von BLOCH (1917) mit unfixiertem Gewebe arbeitete, führte MIESCHER (1923) die vorherige Formalinfixierung ein. Diese führt zu einer geringeren Diffusion der Oxydationsprodukte, ohne daß jedoch die Fermentaktivität eine wesentliche Einbuße erleidet. Nachdem LAIDLAW und BLACKBERG (1932) eine weitere Vereinfachung des Verfahrens vorgeschlagen hatten, wurde von BECKER, PRAVER und THATCHER (1935) eine Methode zur Darstellung der Dopa-Oxydase in Paraffinschnitten entwickelt. Diese erlaubt gegenüber den Gefrierschnittverfahren

eine wesentlich bessere Darstellung zytologischer Details und hat sich als Standardmethode weitgehend durchgesetzt. RADAELI (1953) verwendet ein leicht saures Inkubationsmedium (p_H 6,2-6,5) und glaubt damit ein Überfärben der Schnitte und unspezifische Reaktionen sicher vermeiden zu können. LILLIE (1954) erreichte ein zufriedenstellendes Reaktionsergebnis an Gewebeschnitten, die nach Azetonfixierung bei $5^{\circ} C$ und nachfolgender Paraffineinbettung hergestellt wurden. RAPPAPORT (1955) konnte gegenüber der Paraffinmethode nach BECKER, PRAVER und THATCHER (1935) ein besseres Ergebnis an gefriergetrockneter und anschließend in Paraffin eingebetteter Haut erzielen. Nach diesem Autor wird selbst bei nur halb-stündiger Formalinfixierung die Dopareaktion stark beeinträchtigt. MISHIMA (1960) entwickelte eine Kombination der Paraffin-Dopa-Reaktion nach BECKER, PRAVER und THATCHER (1935) mit der Versilberung nach MASSON-FONTANA und erreichte damit neben einer intensiven Darstellung der dopapositiven Melanozyten einen besseren Überblick über den Gesamtpigmentgehalt der Haut. In einer ausführlichen Studie berichten RODRIGUEZ und McGAVRAN (1969) über vergleichende Untersuchungen der Dopa-reaktion mit verschiedenen Fixantien und Puffersystemen. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß cacodylatgepuffertes und mit 0,44 M Saccharose hyperton gemachtes Formalin sowohl für die histologische als auch für die elektronenmikroskopische Untersuchung der Dopa-Oxydase-Aktivität die besten Resultate erzielt. Ähnlich, jedoch etwas weniger intensiv wirkt cacodylatgepufferter Glutaraldehyd. CLARK, WATSON und WATSON (1961) sowie MISHIMA, LOUD und SCHAUB (1962) entwickelten weitere für die Elektronenmikroskopie adaptierte Modifikationen der Dopareaktion. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die histochemische Dopareaktion bei Wahl geeigneter Fixierungsmittel und insbesondere geeigneter Puffersysteme eine relativ einfache und verlässliche Methode sowohl zur histologischen als auch zur elektronenoptischen Darstellung der Dopa-Oxydase- bzw. der Tyrosinaseaktivität in Melanozyten darstellt.

b. Andere Enzyme

Neben der Dopa-Oxydase bzw. der Tyrosin-Oxydase lassen sich in den Melanozyten eine Reihe anderer Fermente biochemisch und histochemisch nachweisen, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll. Hinsichtlich der Hydrolasen (alkalische und saure Phosphatase, Nucleosidphosphatase, Aminopeptidase, Cholinesterasen) sei auf die ausführliche Darstellung von WOLFF und WINKELMANN (1967) verwiesen. ADACHI (1967) untersuchte vorwiegend mit biochemischen Methoden das Fermentspektrum normaler und pathologischer Pigmentzellen.

5. Verteilungsmuster der epidermalen Melanozyten

A. Mensch

Untersuchungen über die quantitative Verteilung der epidermalen Melanozyten des Menschen wurden erstmals von SZABO (1954) an dopainkubierten Epidermishäutchen-Präparaten durchgeführt, die durch ein von BILLINGHAM und MEDAWAR (1951) entwickeltes Trypsininierungsverfahren gewonnen wurden. SZABO (1954) fand sowohl Differenzen in der Melanozytendichte an korrespondierenden Hautstellen verschiedener Individuen, als auch in der Besiedlungsdichte verschiedener Körperregionen beim selben Individuum. Die Ergebnisse fanden durch andere Untersucher (BECKER und ZIMMERMANN, 1955; STARICCO und PINKUS, 1957; KROPP, 1957; PINKUS et al., 1959) eine Bestätigung. Detaillierte Angaben über die Melanozytenverteilung in der Epidermis des Menschen sind in einer umfassenden Studie von SZABO (1959) enthalten. Danach beträgt die durchschnittliche Zahl der epidermalen Melanozyten in der gesamten Körperhaut $1560 \pm 110/\text{mm}^2$. Die von SZABO (1959) ermittelte regionale Verteilung der Melanozyten ist in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 2

(nach SZABO, 1959)

Körperregion	Zahl der Proben	Melanozyten/mm ²
Penis	4	2380
Wange	18	2310
Stirn	8	2010
Fußsohle	3	1680
Nasen- u. Mund- Schleimhaut	14	1660
Unterschenkel	11	1510
Ohr	12	1400
Vorderer Hals	12	1400
Kopfhaut	4	1220
Oberarm	11	1210
Finger	8	1120
Unterarm	9	1100
Rücken	3	1070
Oberschenkel	35	1000
Bauch	55	800

Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, findet sich die höchste Besiedlungsdichte im Bereich des Penis bzw. der Vorhaut, der Wangen und der Stirn. Auffällig ist auch die hohe Melanozytenfrequenz an den Fußsohlen und im Bereich der Nasen- und Mundschleimhaut. Die bei weitem geringsten Melanozytenzahlen werden in der Bauchhaut gefunden. Das häufige Vorkommen dopapositiver Melanozyten in der Haut des Genitale sowie der Mund- und Nasenschleimhaut deutet nach SZABO (1959) daraufhin, daß die Besiedlungsdichte nicht von äußeren Faktoren (z.B. Sonnenlichtexposition) abhängig ist. Ein Geschlechtsunterschied in der Verteilung der epidermalen Melanozyten besteht nach SZABO's Untersuchungsergebnissen (1959) nicht. Während die Zahl

der epidermalen Melanozyten nach der Geburt zunächst zunimmt, verringert sie sich mit zunehmendem Lebensalter allmählich (SZABO, 1959). In der Bauchhaut beträgt der Abfall der Melanozytenzahl etwa 10 % (SNELL und BISCHITZ, 1963) und in der Haut des Gesäßes etwa 20 % pro Dekade (QUEVEDO, SZABO und VIRKS, 1969).

Auffällig sind die Ergebnisse hinsichtlich der Melanozytenfrequenz bei verschiedenen Rassen. So konnten STARICCO und PINKUS (1957), SZABO (1959), PINKUS, STARICCO, KROPP und FAN (1959) und PATHAK, SINESI und SZABO (1965) keine wesentlichen Unterschiede in der Zahl dopapositiver Melanozyten bei Weißen, Negeren, Indianern, Hindus und Australiern feststellen. Die unterschiedliche Hautfarbe verschiedener Menschenrassen beruht daher nicht auf einer zahlenmäßigen Differenz in der Melanozytendichte, sondern auf einer unterschiedlichen Pigmentbildungsaktivität und der von ihr abhängigen Epidermispigmentierung (SZABO, 1959; PINKUS, STARICCO, KROPP und FAN, 1959; NIEBAUER, 1968; SZABO, 1967).

B. Andere Säuger

Das Vorkommen und die Verteilung epidermaler Melanozyten bei Säugetieren wurde bisher vorwiegend am Meerschweinchen, der Maus, an verschiedenen Affenarten und vereinzelt nur beim Hund untersucht.

BILLINGHAM und MEDAWAR (1953) sowie SNELL und BISCHITZ (1959) fanden beim Meerschweinchen in der Haut des Ohres etwa doppelt so viele Melanozyten wie in der Haut des Rumpfes und des Bauches. Dagegen konnten signifikante Unterschiede in der Melanozytendichte bei verschiedener Hautfarbe nicht nachgewiesen werden. Untersuchungen an roten und schwarzen Hautabschnitten in symmetrisch gelegenen Lokalisationen (Ohr und Rumpfsseiten) am gleichen Individuum ergaben weitgehend übereinstimmende Melanozytenzahlen in den unterschiedlich

pigmentierten Arealen (BILLINGHAM und MEDAWAR, 1953). Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten SNELL und BISCHITZ (1959), die ihre Untersuchungen an rot- und schwarzhäutigen Meerschweinchenstämmen durchführten.

Die Haut der Agouti-Maus weist nach den Untersuchungen von REYNOLDS (1954) ein in allen Körperregionen nachweisbares System epidermaler Melanozyten auf. Allerdings sind bei unbehandelten Tieren dopapositive Melanozyten nur in den pigmentierten Arealen der Ohren, des Schwanzes und der Fußsohlen zu beobachten. In der unpigmentierten Haut des Rumpfes sind sie erst nach chemischer Vorbehandlung der Haut nachzuweisen und werden von REYNOLDS (1954) daher als "potentiell pigmentbildende Melanozyten" bezeichnet. Bei rezessiv schwarz-weiß gefleckten Mäusen sind dopapositive Zellen nur in den schwarzen Bezirken zu finden, während sie in den weißen Hautflecken völlig fehlen und auch nach chemischer Irritation der Haut nicht zu finden sind (REYNOLDS, 1954).

In zahlreichen Publikationen beschäftigte sich die Arbeitsgruppe um MONTAGNA mit der Pigmentierung der Haut bei verschiedenen Affenarten. MACHIDA und PERKINS (1967) berichteten zusammenfassend über diese Untersuchungen an 49 Spezies subhumaner Primaten. Sie fanden, daß die Tariser und Prosimier weder epidermale noch dermale melanotische Melanozyten besitzen. Bei einer Reihe anderer Arten, darunter Orang Utan, Schimpanse und Gorilla, kommen nach diesen Autoren reichlich Melanozyten vor. Auffallend ist bis auf wenige Ausnahmen eine reziproke Beziehung zwischen epidermalen und dermalen Melanozyten in dem Sinne, daß bei stark pigmentierter Epidermis die Dermis gewöhnlich melanozytenfrei ist und umgekehrt. Weiterhin weisen MACHIDA und PERKINS (1967) auf die zunehmende Zahl melanotischer Melanozyten mit aufsteigender phylogenetischer Entwicklungsstufe der untersuchten Primatenspezies hin.

Abgesehen von einer Mitteilung SZABOS's (zit. nach ORKIN und SCHWARTZMANN, 1961), der dopappositive Melanozyten in der Haut der Fußsohlen, des Schwanzes, des Ohres, des Nasenspiegels und der Stirn beim Hund beobachtete, liegt über das Vorkommen epidermaler Melanozyten bei dieser Tierart nur die Dissertation von MANTEL (1967) vor. Dieser fand bei Untersuchungen an 90 Hunden verschiedener Rassen ein Intensitätsgefälle der Melanozytenfrequenz in der Reihenfolge Analgegend, Oberlippe, Genitalregion, Halagegend, Unterbauch und Nasenspiegel. Alters-, Rassen- und Geschlechtsunterschiede sowie eine Abhängigkeit der Melanozytenzahl von der Haarfarbe konnten von MANTEL nicht festgestellt werden.

III. Eigene Untersuchungen

1. Material und Methodik

a. Material

Zur Untersuchung gelangten 56 Hunde. Dabei handelte es sich einmal um 20 Beagle-Rüden und 18 Beagle-Hündinnen im Alter von 8 - 18 Monaten, die aus dem Versuchstierbestand einer pharmazeutischen Firma stammen. Zum anderen handelte es sich um 13 Rüden und 5 Hündinnen verschiedener Rassen im Alter von 10 Monaten bis zu 15 Jahren aus dem Obduktionsgut des Veterinär-Pathologischen Instituts der Universität Gießen. Ein Teil dieser Tiere war wegen hohen Alters oder aus anderen, nicht krankheitsbedingten Gründen auf Wunsch der Besitzer getötet worden. Die restlichen Tiere waren wegen verschiedener Erkrankungen euthanasiert worden, jedoch bestanden in keinem Fall erkennbare Hautveränderungen.

b. Methodik

Bei jedem Hund wurden kurz nach dem Tod (maximal 30 Minuten post mortem) je nach Lokalisation 1-2 cm lange und etwa 6 mm breite Hautproben aus folgenden Körperregionen entnommen:

- | | |
|---------------------------|------------------------------|
| 1. Nasenspiegel | 10. Oberschenkel |
| 2. Stirn | 11. Sohlenballen hinten |
| 3. Oberes Augenlid | 12. Zwischenzehenhaut hinten |
| 4. Unterbauch | 13. Halsseite |
| 5. Perianalgegend | 14. Brustseite |
| 6. Schwanzoberseite | 15. Lumbosakralgegend |
| 7. Oberarm | 16. Präputium |
| 8. Sohlenballen vorn | 17. Skrotum |
| 9. Zwischenzehenhaut vorn | 18. Vulva |

Vor der Entnahme wurden die Haare mit einer Schere oder einem Haarschneidegerät geschoren.

Die Proben wurden sofort in gekühltem phosphatgepuffertem 10%igen Formalin (p_H 7.4) für 4-5 Stunden im Kühlschrank bei 4° Celsius fixiert. Anschließend wurden sie in feinen Streifchen von 2-3 mm Dicke und etwa 6 mm Länge zurechtgeschnitten und 3 Minuten in destilliertem Wasser gewaschen. Von jeder Lokalisation wurden 2 direkt benachbarte Hautstreifen weiterverarbeitet, wobei einer zur Durchführung der Dopareaktion im Gewebsblock, der andere als Kontrolle diente. Die Gewebsproben wurden in Paraffin eingebettet, anschließend etwa 8 μ dicke Paraffinschnitte angefertigt und folgende histochemische Reaktionen und Färbungen durchgeführt:

1. Die Dopa-Paraffin-Methode nach BECKER, PRAVER und THATCHER (1935) mit Blockinkubation zum Nachweis der Dopaoxydase. Als Substrat wurde L-3- (3,4 Dihydroxyphenyl)-alanin (Dopa) purissimum der Firma Fluka AG verwendet. Aufgrund von Vorversuchen erwies sich eine 12-15stündige Inkubation der vorfixierten Gewebsblöcke bei 37° Celsius im Brutschrank als günstig. Nach der Dopainkubation erfolgte eine Nachfixierung in Bouin'scher Flüssigkeit für ca. 24 Stunden.
2. Die kombinierte Dopa-Fontana-Methode nach MISHIMA (1960) zur Intensivierung der Dopareaktion.
3. Die Versilberung nach MASSON-FONTANA unter Verwendung der Angaben nach PEARSE (1961) zur Darstellung des Gesamtpigmentgehaltes der Haut in Kontrollschnitten.
4. Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung.

Als Gegenfärbung zu den Reaktionen 1-3 wurde die Kern-echtrotfärbung angewendet, die ohne Störung des Reaktionsergebnisses eine deutliche Darstellung der Zellkerne ermöglichte.

Erläuterungen zu den nachfolgenden Tabellen

Die Angaben über die Besiedlungsdichte der Haut mit Melanozyten, dermalen Pigmentzellen und den Gesamtpigmentgehalt der Haut beruhen auf Schätzungen. Dabei wurde folgende Einteilung getroffen:

- Keine Melanozyten (bzw. fehlende Epidermispigmentierung)
- + geringe Melanozytendichte (bzw. geringe Epidermispigmentierung)
- ++ mittlere Melanozytendichte (bzw. mittelgrad. Epidermispigmentierung)
- +++ hohe Melanozytendichte (bzw. starke Epidermispigmentierung)

Die Einteilung der Haarfarbe erfolgte in den Gruppen hell, dunkel und schwarz. Zu den hellen Haaren wurden weiße und graue Haare gerechnet. Die Gruppe der dunklen Haare umfaßte solche von hellbraunen bis dunkelbraunen bzw. rotbraunen Farben.

In den Untersuchungsprotokollen sind die einzelnen Lokalisationen mit Ziffern bezeichnet, die der im Kapitel Methodik aufgeführten Numerierung der Hautregionen entsprechen.

Die bei der Untersuchung berücksichtigten Hautanteile sind in den Protokollen wie folgt abgekürzt:

E = Epidermis	D = Dermis	S = Schweißdrüsen
T = Talgdrüsen	F = Haarfollikel	

Fall-Nr. 3, Altdeutscher Schäferhund, männl., 6 Jahre

Fall-Nr. 3, Altd deutscher Schäferhund, männl., 6 Jahre																	
Lokalisation	Makroskop.		Dopa-Reaktion						Dopa-Fontana-Reaktion								
	Pigmentierung	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F					
1	-	+++	+++	+++	-	-	-	+++	+++	-	-	-	+++				
2	dkl.	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	++	-				
3	-	+++	+++	+++	-	+	+++	++	++	-	-	+	+++				
4	dkl.	-	-	+	-	-	+++	-	-	-	-	++	+++				
5	()	-	-	+	-	-	()	-	-	-	-	()	+++				
6	schw.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	++	+++				
7	schw.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++	+++				
8	-	+++	++	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-				
9	schw.	++	+	-	-	-	+++	-	-	-	-	+	+++				
10	schw.	-	-	+	-	-	+++	-	++	-	-	++	+++				
11	-	+++	++	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-				
12	dkl.	++	++	++	-	-	+	+	-	-	-	+	+++				
13	schw.	-	-	+	-	-	+++	-	-	-	-	+++	+++				
14	schw.	-	-	++	-	-	+++	-	-	-	-	+++	+++				
15	schw.	-	-	+	-	-	+++	-	-	-	-	+++	+++				
16	dkl.	-	-	+	-	-	++	-	-	-	-	+	+++				
17	dkl.	+++	++	+++	-	-	+++	+	++	-	-	++	+++				
18																	

Fall Nr. 4, Schwarzer Spitz, weibl., 14 Jahre

Lokalisation	Makroskop.			Dopa-Reaktion					Kontrolle					Dopa-Fontana-Reaktion				
	Haar	Pigmentierung	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F
1	-	+++	+++	+++	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+++	+++	-	-	-
2	schw.	-	-	-	+	-	-	+++	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++
3	schw.	+++	+++	+++	++	-	+++	+++	++	-	-	+	+++	-	-	-	-	+++
4	schw.	++	++	++	+	-	-	+++	+	-	-	-	++	++	+	-	-	+++
5	dkl.	+	-	-	+++	-	-	+++	-	-	-	-	-	++	+	-	-	+++
6	schw.	-	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++
7	schw.	-	-	-	+	-	-	+++	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++
8	-	+++	+++	+++	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+++	+++	+	-	+++
9	schw.	++	++	++	-	-	-	+++	+	-	-	-	+++	++	-	-	-	+++
10	schw.	-	-	-	++	-	-	+++	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++
11	-	+++	+++	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
12	schw.	+	+	+	+	-	-	+++	-	-	-	-	+++	+	-	-	-	+++
13	schw.	-	-	-	+	-	-	+++	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++
14	schw.	-	-	-	+	-	-	+++	-	-	-	-	+++	+	-	-	-	+++
15	schw.	-	+	+	+	-	-	+++	-	-	-	-	+++	+	-	-	-	+++
16																		
17																		
18	schw.	-	-	+++	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++

Fall-Nr. 5, schw.-weiß gefl. Spitzbastard, männl., 15 Jahre

Lokali	Makroskop.		Dopa-Reaktion						Dopa-Fontana-Reaktion								
	Pigmentierung	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F					
1	-	+++	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	++	-	-	-
2	hell	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-
3	dkl.	+++	+++	++	-	+++	+++	-	-	-	-	-	+++	++	-	+++	+++
4	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	hell	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
6	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	+++	++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	++	-	-	-
9	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	+++	+++	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
12	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
15	hell	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	hell	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	hell	+++	+++	+++	-	-	-	++	++	-	-	-	+++	+++	-	-	+
18																	

Fall-Nr. 6, Irish Setter, männlich-orchidektomiert, 6 Jahre

Lokalisation		Fall-Nr. 6, Irish Setter, männlich-orchidektomiert, 6 Jahre																	
		Makroskop. Pigmentierung		Dopa-Reaktion						Kontrolle						Dopa-Fontana-Reaktion			
Haar	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F			
1	-	+++	+++	+	-	-	+	+	-	-	-	+++	+++	-	-	-			
2	dkl.	+	++	+	-	-	+++	-	-	-	+	+++	-	-	-	+++			
3	dkl.	+++	+++	-	-	+++	+	-	-	+	+	+++	+	-	+++	+++			
4	dkl.	+	+	+	-	-	+++	-	-	-	++	++	+	-	-	+++			
5	dkl.	+	+	+	-	-	+++	-	-	-	+	+	+	-	++	-			
6	dkl.	+	+	+	-	-	+++	-	-	-	+	+	-	-	-	+++			
7	dkl.	+	+	+	-	-	+++	-	-	-	++	+	-	-	-	+++			
8	-	+++	+++	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-			
9	dkl.	+	+	+	-	-	+++	-	-	-	+	+	-	-	-	+++			
10	dkl.	+	+	+	-	-	+++	-	-	-	+	+	-	-	-	+++			
11	-	+++	+++	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-			
12	dkl.	+	+	++	-	-	+++	-	-	-	+	+	-	-	-	+++			
13	-	-	-	+	-	-	+++	-	-	-	+	+	-	-	-	+++			
14	dkl.	++	+	+	-	-	+++	+	-	-	+	++	-	-	-	+++			
15	dkl.	-	+	+	-	-	+++	-	-	-	+	+	-	-	-	+++			
16	dkl.	+	++	+	-	-	+++	-	-	-	+	++	-	-	-	+++			
17																			
18																			

Fall-Nr. 7, Schnauzer-Bastard, männl., 9 Monate

Fall-Nr. 7, Schnauzer-Bastard, männl., 9 Monate																	
Lokalisation	Makroskop. Pigmentierung		Dopa-Reaktion						Kontrolle						Dopa-Fontana- Reaktion		
	Haar	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F
1	-	+++	+++	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
2	schw.	++	++	-	-	-	+++	+	-	-	-	+	++	+	-	+	+++
3	schw.	+++	++	+	-	-	+++	+	+	-	+	++	++	++	-	+++	+++
4	dkl.	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
5	()	++	+	+	-	-	++ ()	+	-	-	-	()	++	+	-	++ ()	++
6	schw.	+	+	-	-	-	+++	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+++
7	schw.	-	+	-	-	-	+++	-	-	-	-	++	+	-	-	-	+++
8	-	+++	+	++	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-
9	schw.	++	+	+	-	-	+++	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+++
10	dkl.	-	+	-	-	-	++	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+++
11	-	+++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
12	schw.	++	++	-	-	-	+++	-	-	-	-	+	++	+	-	-	+++
13	dkl.	-	+	-	-	-	++	-	-	-	-	+++	+	-	-	-	+++
14	schw.	-	+	-	-	-	+++	+	-	-	-	++	++	-	-	-	+++
15	schw.	+	+	-	-	-	+++	-	-	-	-	++	+	-	-	-	+++
16	dkl.	+	+	-	-	-	+++	-	-	-	-	++	++	-	-	-	+++
17	dkl.	++	+	+++	-	-	+++	+	-	-	-	+++	++	+	-	-	+++
18																	

Fall-Nr. 8, Drahthaarfox-Terrier, männl., 4 Jahre, Tagebuch-Nr. 1602/69

Fall-Nr. 8, Drahthaarfox-Terrier, männl., 4 Jahre, Tagebuch-Nr. 1602/69																	
Lokalisation	Makroskp. Pigmentierung	Haut	Dopa-Reaktion						Kontrolle						Dopa-Fontana-Reaktion		
			E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F
1	-	+++	+++	++	-	-	-	++	++	-	-	-	+++	++	-	-	-
2	dkl.	++	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
3	dkl.	+++	+++	+	-	++	+	++	-	-	+	-	+++	+	-	+++	+
4	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	hell	++	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
6	dkl.	++	+	-	-	-	++	+	-	-	-	-	++	-	-	-	+++
7	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
8	-	+++	++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	++	+	-	-	-
9	hell	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	hell	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
11	-	+++	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
12	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	schw.	++	+	-	-	+++	+	-	-	-	+++	++	-	-	+	+++	+
16	hell	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
17	hell	++	+++	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	++	-	+	+++

Fall-Nr. 9, Kurzhaar-Dackel, männl., 9 Jahre

Lokalisation	Makroskop. Pigmentierung		Dopa-Reaktion						Dopa-Fontana-Reaktion					
	Haar	Haut	E	D	S	T	F	F	E	D	S	T	F	F
1	-	+++	+++	++	-	-	-	-	+++	++	-	-	-	-
2	dkl.	++	++	-	-	-	+++	+	++	+	-	++	++	++
3	dkl.	+++	+++	+	-	-	+++	+	+++	+	-	+++	+++	+++
4	dkl.	++	-	-	-	-	+++	+	-	-	-	-	-	+++
5	()	+++	++	+	-	-	()	++	+	+	-	-	()	()
6	dkl.	++	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	+	+++
7	dkl.	++	+	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	+	+++
8	-	+++	++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-
9	dkl.	+++	+	-	-	-	+++	+	-	-	-	-	++	+++
10	dkl.	++	+	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	+	+++
11	-	+++	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+
12	dkl.	+++	++	-	-	-	+++	+	-	-	-	-	+	+++
13	dkl.	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+++
14	dkl.	+++	++	+	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+++
15	dkl.	++	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+++
16	dkl.	+++	++	-	-	-	+	+	+++	+	-	-	+	+
17	dkl.	+++	+	-	-	-	+++	+	+++	+	-	-	+	+
18														

Fall-Nr. 10, Wachtel, weiblich, 11 Jahre

Lokalisation	Makroskop. Pigmentierung		Dopa-Reaktion					Kontrolle					Dopa-Fontana-Reaktion				
	Haar	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F
1	-	+++	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+++	-	-	-
2	dkl.	+	+	-	-	-	+++	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+++
3	dkl.	+++	+++	-	-	-	+++	+	++	-	-	+	+++	+++	-	++	+++
4	dkl.	+	++	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
5	dkl.	+++	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	+	-	-	+++
6	dkl.	+	+	-	-	-	+++	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+++
7	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++
8	-	+++	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
9	dkl.	+	+	-	-	-	+++	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+++
10	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++
11	-	+++	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
12	dkl.	++	+++	-	-	-	+++	-	-	-	-	+	+++	+	-	-	+++
13	dkl.	-	-	+	-	-	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++
14	dkl.	-	+	-	-	-	+++	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+++
15	dkl.	+++	+++	-	-	-	+++	+	-	-	-	+	+++	+	-	+	+++
16																	
17																	
18	dkl.	+++	+++	+	-	-	++	-	-	-	-	-	+++	++	-	-	-

Fall-Nr. 13, D. Schäferhund-Bastard, männl., 7 1/2 Jahre

Lokalisation	Makroskop.		Dopa-Reaktion					Kontrolle					Dopa-Fontana-Reaktion				
	Pigmentierung Haar	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F
1	-	+++	+++	+++	-	-	-	+++	+++	-	-	-	+++	+++	-	-	-
2	schw.	+	+	-	-	-	+++	-	-	-	-	++	+	+	-	-	+++
3	schw.	+++	+++	++	-	++	+++	+++	+	-	+	+++	+++	++	-	+	+++
4	schw.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++
5	()	+	-	-	-	-	()	-	-	-	-	()	++	++	-	-	()
6	schw.	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	++
7	schw.	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++
8	-	+++	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-
9	dkl.	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+
10	dkl.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	++
11	-	+++	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-
12	dkl.	++	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+
13	dkl.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
14	dkl.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
15	dkl.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
16	hell	++	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-
17	dkl.	+++	+	++	-	-	++	+	+	-	-	-	+	+++	-	-	-
18																	

Fall-Nr. 14, Airedale-Terrier, weibl., 11 1/2 Jahre, Tagebuch-Nr. 2120/69

Fall-Nr. 14, Airedale-Terrier, weibl., 11 1/2 Jahre, Tagebuch-Nr. 2120/69																	
Lokalisation	Makroskop. Pigmentierung		Dopa-Reaktion						Kontrolle						Dopa-Fontane- Reaktion		
	Haar	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F
1	-	+++	+++	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+++	+++	-	-	-
2	dkl.	+	++	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	++	++
3	dkl.	+++	+++	+++	-	++	+++	+	+++	-	+	+	+++	+++	-	+++	+++
4	dkl.	+	+	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+++
5	()	+++	+++	+	-	-	()	+++	-	-	-	()	+++	++	-	+	()
6	schw.	-	+	+	-	-	+++	-	-	-	-	+++	+	+	-	-	+++
7	dkl.	+	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+++
8	-	+++	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
9	dkl.	+++	+++	-	-	-	+++	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	+++
10	dkl.	+	+	-	-	-	+++	+	-	-	-	+	+	+	-	-	+++
11	-	+++	+++	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+++	++	-	-	-
12	dkl.	+++	+++	-	-	-	+++	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	+++
13	schw.	+	+	++	-	-	+++	-	-	-	-	+++	+	-	-	-	+++
14	schw.	+	+	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++	+	+	-	-	+++
15	schw.	-	+	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++	+	+	-	+	+++
16																	
17																	
18	dkl.	-	+++	-	-	+++	-	++	-	-	-	++	+	+++	-	+	+++

Fall-Nr. 15, Jagd-Terrier, männl., 5 Jahre, Tagebuch-Nr. 2193/69

Fall-Nr. 15, Jagd-Terrier, männl., 5 Jahre, Tagebuch-Nr.2193/69																	
Lokalisation	Makroskop. Pigmentierung		Dopa-Reaktion						Dopa-Fontana-Reaktion								
	Haar	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F					
1	-	+++	+++	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+++	++	-	-	-
2	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+++
3	dkl.	+++	+++	-	-	-	+++	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	++
4	dkl.	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	+	-	-	-	++
5	()	+	++	-	-	-	()	+	-	-	-	-	+++	+	-	++	-
6	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+++
7	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+++
8	-	+++	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
9	dkl.	+	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+++
10	dkl.	+	+	-	-	-	++	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+++
11	-	+++	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
12	dkl.	++	+	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+++
13	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
14	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
15	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+++
16	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
17	dkl.	+++	+++	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	+++	+	-	-	+++
18																	

Fall-Nr. 16, Schwarzer Pudel, männl., 10 Monate, Tagebuch-Nr. 2202/69

Fall-Nr. 16, Schwarzer Pudel, männl., 10 Monate, Tagebuch-Nr.2202/69																					
Lokalisation	Makroskop. Pigmentierung		Haut	Dopa-Reaktion						Kontrolle						Dopa-Fontana-Reaktion					
	Haar			E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F			
1	-		+++	+++	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++	++	-	-	-			
2	schw.		-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++			
3	schw.		+++	+++	-	-	+++	+++	++	-	-	+	+++	+++	+	-	+++	+++			
4	schw.		-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++			
5	schw.		-	+	+	-	-	+++	-	-	-	-	+++	-	+	-	-	+++			
6	schw.		-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+++			
7	schw.		-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+++			
8	-		+++	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	++	-	-	-			
9	schw.		-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++			
10	schw.		-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++			
11	-		+++	+++	-	-	-	++	-	-	-	-	-	+++	++	-	-	-			
12	schw.		-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++			
13	schw.		-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++			
14	schw.		-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++			
15	schw.		-	+	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++	+	-	-	-	+++			
16	schw.		-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++			
17	schw.		-	+	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++			
18																					

Fall-Nr. 17, Beagle, männlich, 10 Monate

Lokalisation	Makroskop. Pigmentierung		Dopa-Reaktion					Kontrolle					Dopa-Fontana-Reaktion				
	Haar	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F
1	-	+++	+++	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
2	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
3	dkl.	+++	+++	-	-	-	+++	+	-	-	+	-	+++	+	-	-	+++
4	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	()	++	+	-	-	-	()	+	-	-	-	()	++	+	-	+	()
6	schw.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+++
7	dkl.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	dkl.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
10	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
13	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	schw.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++
16	hell	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	+	-	-	-
17	hell	++	++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
18																	

Fall-Nr. 23, Beagle, weiblich, 10 Monate

Fall-Nr. 23, Beagle, weiblich, 10 Monate																	
Lokalisation	Makroskop.		Dopa-Reaktion						Dopa-Fontana-Reaktion								
	Pigmentierung	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F
1	-	+++	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
2	dkl.	+	+	-	-	-	++	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+++
3	schw.	+++	+++	+	-	-	++	+	+	-	+	-	+++	+	+	++	++
4	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	hell	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	++	+	-	+	-
6	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++
7	dkl.	+	+	-	-	-	+++	+	-	-	-	+	++	-	-	-	+++
8	-	+++	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
9	hell	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
10	dkl.	+	+	-	-	-	+++	+	-	-	-	-	++	-	-	-	+++
11	-	+++	++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
12	dkl.	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	++
13	hell	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	dkl.	++	+	-	-	-	+++	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+++
15	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++	-	-	-	+	+++
16																	
17																	
18	hell	++	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	+

Fall-Nr. 25, Beagle, männlich, 8 Monate

Lokalisation		Fall-Nr. 25, Beagle, männlich, 8 Monate										Dopa-Fontana-Reaktion					
Makroskop. Pigmentierung		Dopa-Reaktion						Kontrolle									
Haar	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	
1	-	+++	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	+++	+	-	-	-	
2	dkl.	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	
3	dkl.	+	+++	+	-	++	+	-	-	-	+	+++	+	-	+	+++	
4	hell	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
5	hell	+++	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	
6	hell	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
7	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
9	dkl.	+	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	
10	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
12	dkl.	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
13	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
14	schw.	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+++	
15	schw.	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+++	
16	hell	++	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	
17	hell	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	
18																	

Fall-Nr. 27, Beagle, weiblich, 8 Monate

Fall-Nr. 27, Beagle, weiblich, 8 Monate																	
Lokalisation	Makroskop.		Dopa-Reaktion						Kontrolle						Dopa-Fontana-Reaktion		
	Pigmentierung	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F
1	-	+++	+++	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
2	dkl.	-	-	-	-	+	+++	-	-	-	-	+	-	+	-	++	+++
3	dkl.	+++	+++	-	-	+++	++	++	-	-	++	-	+++	+	-	+++	+++
4	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	hell	++	++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	++	-	-	-
6	schw.	+	+	-	-	+	+++	+	-	-	+	-	++	+	-	+++	+++
7	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+++
8	-	+++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
9	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	+++	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
12	hell	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	++	+	-	+	+++
13	dkl.	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	+	-	-	+	++
14	schw.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+++
15	schw.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
16																	
17																	
18	hell	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Fall-Nr. 30, Beagle, weiblich, 12 Monate

Fall-Nr. 30, Beagle, weiblich, 12 Monate																
Lokalisation	Makroskop Pigmentierung		Dopa-Reaktion						Dopa-Fontana- Reaktion							
	Haar	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F				
1	-	+++	+++	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-			
2	dkl.	-	+	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	+++			
3	dkl.	+++	++	-	-	-	+++	++	-	-	+	-	+++			
4	hell	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++			
5	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
6	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++			
7	schw.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	+++			
8	-	+++	+++	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-			
9	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
10	hell	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+			
11	-	+++	++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-			
12	dkl.	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	+++			
13	dkl.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+++			
14	dkl.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+++			
15	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++			
16																
17																
18	dkl.	++	++	-	-	-	++	++	-	-	-	+++	++			

Fall-Nr. 31, Beagle, weiblich, 12 Monate

Lokalisation	Makroskop.		Dopa-Reaktion					Kontrolle					Dopa-Fontana-Reaktion				
	Pigmentierung	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F
1	-	+++	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
2	hell	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
3	dkl.	+++	+++	+	-	+	++	++	-	-	+	-	+++	+	-	+	-
4	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
5	hell	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
8	-	+++	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
9	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
11	-	+++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	+	-	-	-
12	dkl.	-	+	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
13	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	dkl.	+	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+++
15	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
16																	
17																	
18	hell	++	++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	++	+	-	-	-

Fall-Nr. 33, Beagle, männlich, 12 Monate

Lokalisation	Makroskop. Pigmentierung		Dopa-Reaktion					Kontrolle					Dopa-Fontana-Reaktion				
	Haar	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F
1	-	+++	+++	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++	++	-	-	-
2	dkl.	-	-	-	-	+	++	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+++
3	schw.	+++	+++	-	-	++	++	++	-	-	+	+	+++	+	-	+++	++
4	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	hell	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
6	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
7	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	+++	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
9	dkl.	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	dkl.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	+++	++	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
12	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	dkl.	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
14	schw.	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	++	-	-	-	-	++
15	schw.	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	++	-	-	-	-	++
16	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
17	hell	+	++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
18																	

Fall-Nr. 34, Beagle, weiblich, 12 Monate

Lokalisation	Makroskop.			Dopa-Reaktion					Kontrolle					Dopa-Fontana-Reaktion				
	Pigmentierung	Haut	Haar	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F
1	-	+++	+++	+++	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
2	dkl.	-	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+++
3	dkl.	+++	+++	+++	-	-	+	++	++	-	-	-	-	+++	++	-	+	+++
4	dkl.	+	+	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
5	hell	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
6	hell	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
7	hell	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	+++	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
9	hell	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
11	-	+++	+++	+++	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
12	dkl.	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
14	dkl.	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
15	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16																		
17																		
18	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-

Fall-Nr. 37, Beagle, weibl., 18 Monate, Nasenspiegel = fleischfarben

Fall-Nr. 37, Beagle, weibl., 18 Monate, Nasenspiegel = fleischfarben																	
Lokalisation	Makroskop. Pigmentierung		Dopa-Reaktion						Dopa-Fontana-Reaktion								
	Haar	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F
1	-	+	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
2	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
3	dkl.	+++	+++	-	-	+	+++	++	-	-	-	-	+++	+	-	++	+++
4	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	hell	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
6	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	dkl.	-	++	+	-	-	+++	-	-	-	-	-	+++	+	-	-	+++
8	-	+++	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
9	dkl.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	hell	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
12	dkl.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	hell	++	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
14	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
15	hell	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16																	
17																	
18	dkl.	-	-	+	-	-	++	+	-	-	-	-	++	+	-	-	+++

Fall-Nr. 38, Beagle, weiblich, 18 Monate

Lokalisation	Makroskop. Pigmentierung		Dopa-Reaktion					Kontrolle					Dopa-Fontana-Reaktion				
	Haut	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F
1	-	+++	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
2	dkl.	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+++
3	dkl.	+++	+++	-	-	++	+++	+	-	-	+	-	+++	+	-	+++	+++
4	hell	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
5	hell	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	++	+	-	++	-
6	dkl.	++	+	-	-	-	+	+	-	-	+	++	++	+	-	+	+++
7	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	hell	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+
10	dkl.	-	+	-	-	-	+++	+	-	-	-	-	++	+	-	-	-
11	-	+++	+++	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
12	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
13	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++
14	hell	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	++	+	-	-	++
15	schw.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
16																	
17																	
18	hell	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	+	-	-	-

Fall-Nr. 42, Beagle, weiblich, 18 Monate

Fall-Nr. 42, Beagle, weiblich, 18 Monate																	
Lokalisation	Makroskop. Pigmentierung		Dopa-Reaktion						Dopa-Fontana-Reaktion								
	Haar	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F					
1	-	+++	+++	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+++	++	-	-	-
2	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
3	dkl.	+++	+++	-	-	-	++	+++	++	-	-	-	-	+++	++	-	+++
4	hell	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	-	-	-
5	hell	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-
6	schw.	+	++	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+	+++	+	-	+++
7	hell	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-
8	-	+++	+++	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+++	+	-	-
9	dkl.	-	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	+	-	-	+++
10	hell	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	++	+	+	-	-
11	-	+++	++	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-
12	dkl.	+	+	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	++	-	-	+++
13	schw.	-	+	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	+	-	-	+++
14	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
15	hell	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16																	
17																	
18	hell	++	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-

Fall-Nr. 43, Beagle, weiblich, 18 Monate, Nasenspiegel = fleischfarben

Fall-Nr. 43, Beagle, weiblich, 18 Monate, Nasenspiegel = fleischfarben																	
Lokalisation	Makroskop. Pigmentierung		Dopa-Reaktion						Kontrolle						Dopa-Fontana- Reaktion		
	Haar	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F
1	-	++	+++	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
2	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	dkl.	+++	+++	-	-	+	+	++	-	-	+	-	+++	+	-	++	+
4	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	schw.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
7	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
9	dkl.	+	++	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-
10	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	+	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
12	hell	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
13	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	schw.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
16																	
17																	
18	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-

Fall-Nr. 44, Beagle, weiblich, 14 Monate

Lokalisation	Makroskop. Pigmentierung		Dopa-Reaktion					Kontrolle					Dopa-Fontana-Reaktion				
	Haar	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F
1	-	+++	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	++	-	-	-
2	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++
3	schw.	+++	+++	-	-	-	++	+++	++	-	-	+++	+++	++	-	+++	+++
4	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
5	hell	+	+	++	-	-	-	-	-	-	-	-	++	+	-	-	-
6	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
7	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	+++	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
9	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
10	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	+++	++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	++	+	-	-	-
12	hell	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
13	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	schw.	-	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
15	schw.	+	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
16																	
17																	
18	hell	++	+	++	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-

Fall-Nr. 45, Beagle, weiblich, 14 Monate

Fall-Nr. 45, Beagle, weiblich, 14 Monate																	
Lokalisation	Makroskop. Pigmentierung		Dopa-Reaktion						Kontrolle						Dopa-Fontana- Reaktion		
	Haar	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F
1	-	+++	+++	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
2	dkl.	+	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
3	dkl.	+++	+++	-	-	-	++	+	-	-	+	-	+++	+	-	++	+++
4	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	hell	+++	++	++	-	-	-	+	+	-	-	-	++	+	-	-	-
6	dkl.	+	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+++
7	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	+++	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
9	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	+++	++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	++	+	-	-	-
12	dkl.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+
13	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	schw.	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++
15	hell	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++
16																	
17																	
18	hell	+	++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-

Fall-Nr. 46, Beagle, weiblich, 14 Monate

Fall-Nr. 46, Beagle, weiblich, 14 Monate																				
Lokalisation	Makroskop.		Dopa-Reaktion						Kontrolle						Dopa-Fontana-Reaktion					
	Pigmentierung	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F			
1	-	+++	+++	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+++	++	-	-	-			
2	schw.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+++			
3	schw.	+++	++	-	-	-	+++	+	-	-	+	+++	+++	++	-	++	+++			
4	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
5	hell	+	-	-	-	-	-	++	+	-	-	-	+++	++	-	-	-			
6	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
7	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
9	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
10	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
11	-	+++	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-			
12	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
13	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
14	dkl.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++			
15	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
16	hell	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-			
17	hell	++	++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	++	+	-	-	-			
18																				

Fall-Nr. 47, Beagle, männl., 14 Monate, Nasenspiegel=fleischfarben

Lokalisation	Makroskop.		Dopa-Reaktion						Kontrolle						Dopa-Fontana-Reaktion					
	Pigmentierung	Haar	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	E	D
1	-		++	+++	-	-	-	-	+++	+	-	-	-	+++	+	-	-	-		
2	hell		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
3	dkl.		+++	++	-	-	++	++	++	+	-	+	+	+++	+	-	+++	+++		
4	hell		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
5	()		+	+	+	-	-	()	+	-	-	-	()	++	+	-	-	()		
6	hell		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
7	hell		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
8	-		+++	+++	-	-	-	-	+++	+	-	-	-	+++	+	-	-	-		
9	dkl.		-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
10	hell		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
11	-		+++	+++	-	-	-	-	+++	+	-	-	-	+++	+	-	-	-		
12	dkl.		-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
13	hell		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
14	hell		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
15	hell		-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-		
16	hell		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
17	hell		+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	++	+	-	+	++		
18																				

Fall-Nr. 48, Beagle, männlich, 14 Monate

Lokalisation	Makroskop. Pigmentierung		Dopa-Reaktion					Kontrolle					Dopa-Fontana-Reaktion				
	Haar	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F
1	-	+++	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	++	-	-	-
2	schw.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
3	dkl.	+++	+++	-	-	+	+++	+	-	-	-	+	+++	+	+	++	+++
4	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	hell	+	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	++	-	+	-
6	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
8	-	++	++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
9	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	hell	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
11	-	+++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
12	hell	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
13	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
15	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
16	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	dkl.	+	+	-	-	-	++	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+++
18																	

Fall-Nr. 49, Beagle, männlich, 14 Monate

Lokalisation	Makroskop.		Dopa-Reaktion						Dopa-Fontana-Reaktion								
	Pigmentierung	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F					
1	-	+++	++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	++	-	-	-
2	schw.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
3	dkl.	+++	++	+	-	+	+++	+	-	-	+	++	+++	+	-	++	+++
4	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	hell	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
6	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
7	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	dkl.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	++	++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
12	dkl.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++
15	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
16	hell	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
17	hell	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
18																	

Fall-Nr. 50, Beagle, weiblich, 14 Monate

Lokalisation	Makroskop. Pigmentierung		Dopa-Reaktion					Kontrolle					Dopa-Fontana-Reaktion				
	Haut	Haut	E	D	S	T	J	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F
1	-	+++	+++	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+++	++	-	-	-
2	dkl.	+	+	+	-	-	+++	-	-	-	-	++	+	+	-	-	+++
3	dkl.	+++	+++	-	-	-	++	++	-	-	+	-	+++	+	-	+++	+++
4	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+++
5	dkl.	-	-	+	-	-	+	++	+	-	-	+	-	++	-	+	+++
6	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	+++	+++	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
9	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++
10	hell	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-
11	-	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
12	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
13	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
14	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++	-	-	+	-	+++
15	schw.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
16																	
17																	
18	hell	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	+	-	-	-

Fall-Nr. 51, Beagle, weiblich, 14 Monate

Lokalisation	Makroskop. Pigmentierung		Dopa-Reaktion					Kontrolle					Dopa-Fontana-Reaktion				
	Haar	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F
1	-	+++	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
2	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
3	dkl.	+++	+++	-	-	+	++	++	-	-	+	-	+++	++	-	++	+++
4	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	hell	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
6	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
7	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
8	-	+++	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
9	dkl.	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	+++	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
12	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
13	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++
14	schw.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+++
15	schw.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
16																	
17																	
18	hell	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-

Fall-Nr. 52, Boxer, weiblich, 18 Monate

Lokalisation		Fall-Nr. 52, Boxer, weiblich, 18 Monate															
Makroskop. Pigmentierung		Dopa-Reaktion						Kontrolle						Dopa-Fontana-Reaktion			
Haar	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	
1	-	+++	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	++	-	-	-	
2	dkl.	-	+	-	-	+++	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+++	
3	dkl.	+++	++	-	-	+++	+	-	-	-	++	+++	++	-	++	+++	
4	dkl.	-	-	+++	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	
5	()	++	+	-	-	()	+	-	-	-	()	+	+	-	-	()	
6	dkl.	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+++	
7	dkl.	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	
8	-	+++	+	-	-	-	+	-	-	-	-	++	+	-	-	-	
9	dkl.	++	+	-	-	+++	+	-	-	-	-	++	+	-	-	+++	
10	dkl.	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+++	
11	-	+++	++	-	-	-	+	-	-	-	-	++	+	-	-	-	
12	dkl.	+	+	-	-	+++	+	-	-	-	-	++	-	-	-	+++	
13	dkl.	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	
14	dkl.	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+++	
15	dkl.	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	
16																	
17																	
18	dkl.	+++	++	+	-	++	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	+++	

Fall-Nr. 53, Beagle, weiblich, 8 Monate

Lokalisation	Makroskop. Färbung		Dopa-Reaktion						Dopa-Fontana-Reaktion					
	Haut	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F		
1	-	+++	+++	-	-	-	-	+++	+	-	-	-		
2	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	+++	
3	dkl.	+++	+++	-	-	+	++	+	-	-	-	-	+++	
4	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
5	hell	++	+++	+	-	+	-	-	-	-	-	+++	-	
6	schw.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	++	-	+++
7	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
8	-	+++	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	+	-
9	dkl.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	
10	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
11	-	+	++	-	-	-	-	+++	+	-	-	-	-	
12	dkl.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	
13	hell	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	
14	hell	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
15	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
16														
17														
18	dkl.	+	++	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++	-	+++

Fall-Nr. 54, Beagle, weiblich, 8 Monate

Fall-Nr. 54, Beagle, weiblich, 8 Monate																	
Lokalisation	Makroskop. Pigmentierung		Dopa-Reaktion						Dopa-Fontana-Reaktion								
	Haar	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	L	D	S	T	F
1	-	+++	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-
2	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
3	dkl.	+++	+++	-	-	-	+	+++	+++	-	-	+	-	+++	+	-	+++
4	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	hell	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
6	hell	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	+	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	+	-	-
9	dkl.	-	-	+	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
10	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	++	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	+	-	-
12	hell	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	schw.	-	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	+++
14	schw.	-	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	++	-	-	-	+++
15	schw.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16																	
17																	
18	hell	-	-	++	-	++	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-

Fall-Nr. 55, Beagle, männlich, 8 Monate

Lokalisation	Makroskop. Pigmentierung		Dopa-Reaktion						Kontrolle						Dopa-Fontana-Reaktion					
	Haar	Haut	E	D	S	T	F		E	D	S	T	F		E	D	S	T	F	
1	-	+++	+++	-	-	-	-		+	-	-	-	-		+++	++	-	-	-	
2	dkl.	+	-	-	-	-	+++		-	-	-	-	-		-	-	-	-	+++	
3	dkl.	+++	+++	-	-	-	+++		++	-	-	-	+		+++	++	-	++	+++	
4	hell	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	
5	hell	-	-	+++	-	-	-		-	-	-	-	-		+	+	-	-	-	
6	dkl.	+	+	-	-	-	+		-	-	-	-	+		+	+	-	-	+++	
7	hell	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	
8	-	+	+++	-	-	-	-		-	-	-	-	-		+++	+	-	-	-	
9	dkl.	-	-	+	-	-	++		-	-	-	-	-		-	-	-	-	+++	
10	dkl.	-	-	-	-	-	+++		-	-	-	-	-		-	-	-	-	+++	
11	-	+++	+++	-	-	-	-		+	-	-	-	-		+++	+	-	-	-	
12	dkl.	-	-	++	-	-	++		-	-	-	-	-		-	-	-	-	++	
13	hell	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	
14	schw.	-	-	-	-	-	+++		-	-	-	-	-		-	-	-	-	+++	
15	schw.	-	-	-	-	-	+++		-	-	-	-	-		-	-	-	-	+++	
16	hell	+	+	-	-	-	-		-	-	-	-	-		+	+	-	-	+++	
17	hell	++	+	-	-	-	-		-	-	-	-	-		++	+	-	-	-	
18																				

Pall-Nr. 56, Beagle, weiblich, 8 Monate, Nasenspiegel = fleischfarben

Fall-Nr. 56, Beagle, weiblich, 8 Monate, Nasenspiegel = fleischfarben																				
Lokalisation	Makroskop. Pigmentierung		Dopa-Reaktion						Kontrolle						Dopa-Fontana-Reaktion					
	Haar	Haut	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F	E	D	S	T	F			
1	-	+	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-			
2	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+++			
3	dkl.	+++	+++	-	-	+++	+++	++	-	-	+	-	+++	++	-	+++	+++			
4	hell	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
5	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-			
6	dkl.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+++			
7	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
8	-	+++	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-			
9	hell	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-			
10	dkl.	-	+	-	-	-	+++	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+++			
11	-	+++	++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+++	+	-	-	-			
12	dkl.	+	+	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+++			
13	hell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
14	dkl.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++			
15	schw.	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+++			
16																				
17																				
18	dkl.	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-			

2. Ergebnisse der eigenen Untersuchungen

A. Epidermale Melanozyten

a. Morphologie der Melanozyten

Zum Studium der Morphologie der epidermalen Melanozyten erwiesen sich Hautbezirke mit einer dicken Epidermisschicht und ausgeprägtem Reteleistensystem, wie Nasenspiegel und Sohlenballen als am besten geeignet. Die nachfolgende Beschreibung bezieht sich daher zunächst auf die Melanozyten dieser Hautlokalisationen.

In mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitten sind die Melanozyten, besonders bei geringem Pigmentgehalt oft nicht leicht erkennbar. Ihre meist ovalen, seltener rundlichen Zellkerne erscheinen in der Regel etwas kleiner als diejenigen der umgebenden Basalzellen und weisen einen höheren Chromatingehalt auf als die Keratinozytenkerne. Um den Kern liegt ein schmaler oder breiter Saum relativ dichten Zytoplasmas, das mehr oder weniger zahlreiche gelbbräunliche, staubförmige Pigmentgranula enthält. Dabei ist der Granulagehalt bei gleichzeitig starker Pigmentierung der Epidermiszellen am größten, doch lassen sich auch in nicht oder nur spärlich pigmentierten Lokalisationen meist einzelne Melaningranula im Zytoplasma der Melanozyten nachweisen. Charakteristisch ist ein die Zellen umgebender optisch leerer Hof, dessen Breite vom Umfang des perinukleären Zytoplasmas abhängig ist. Granulareiche Melanozyten lassen diesen Hof oft nur undeutlich erkennen. Dendriten sind in gewöhnlich gefärbten histologischen Schnitten nur dann zu beobachten, wenn sie reichlich Melaningranula enthalten. Am deutlichsten ist die Struktur der Melanozyten bei Anwendung der Dopareaktion und der kombinierten Dopa-Fontana-Methode erkennbar (Abb. 3 u. 4). In dopainkubierten Präparaten

färben sich Perikaryon und Dendriten je nach Reaktionsstärke goldbraun bis dunkelbraun an und heben sich auch in stark pigmentierter Epidermis stets deutlich von den mit dopanegativen Melaningranula beladenen Epithelzellen ab. Bei kombinierter Dopa-Fontana-Reaktion erscheinen die Melanozyten tiefschwarz (Abb. 4). Auch die intraepithelialen Melaningranula sind dann intensiv geschwärzt. In stark pigmentierten Lokalisationen heben sich bei dieser Reaktion daher die Melanozyten nicht so gut von den umgebenden pigmentbeladenen Zellen ab, wie bei alleiniger Anwendung der Dopareaktion. In dopainkubierten Schnitten lassen sich in den oben genannten Lokalisationen kleinere und größere Melanozyten darstellen. Die Perikarya der ersteren erreichen etwa die Größe einer Basalzelle, die der letzteren werden oft doppelt so groß. Auffällig ist, daß der in mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparaten vorhandene optisch leere Hof meist nicht oder nur undeutlich erkennbar ist.

Die Zellkörper der Melanozyten sind von rundlicher, länglich-ovaler oder polygonaler Gestalt und ihre Dendriten entspringen mit verbreitertem, keulenförmigen Ansatzstück. Allmählich läuft dieses in einen mehr oder weniger dünnen Fortsatz aus, der sich bis zu seinem Ende in seinem Querdurchmesser nicht mehr wesentlich verändert. Häufig erstreckt sich ein Dendrit über mehrere Zellreihen hinweg bis in das Stratum spinosum hinauf und erscheint auf seinem Wege dorthin entsprechend seines Verlaufs in den Interzellularspalten mehrfach gekrümmt oder sogar abgeknickt. Die Anzahl der Dendriten ist unterschiedlich: Insgesamt scheinen die kleineren Melanozyten weniger Dendriten zu besitzen (2-4) als die großen (3-5). Unter optimalen Schnittbedingungen können bisweilen in einer Schnittebene bis zu 7 Primärfortsätze beobachtet werden. Weiterhin sind die polydendritischen Zellen noch mit einer unterschiedlichen Zahl von Sekundärfortsätzen versehen, die von den Primärdendriten in unregelmäßiger Anordnung ihren Ausgang

nehmen. Es handelt sich dabei um kurze, häufig stummelartige Adnexe der längeren Primärfortsätze (Abb.4).

In Lokalisationen mit dünner Epidermis und fehlenden oder nur schwach ausgebildeten Reteleisten (Unterbauch, Brust- und Halsseite) zeigen sich die meist nur in geringer Anzahl vorhandenen Melanozyten häufig in bipolarer oder bandartiger Gestalt. Zellen mit mehr als zwei Fortsätzen finden sich selten. Die Melanozyten besitzen hier auch keine oder nur vereinzelte Sekundärdendriten und erscheinen fast immer kleiner als diejenigen aus Gebieten mit dickerer Epidermis.

b. Hautpigmentierung und Melanozytendichte

In Tabelle 3 ist das Vorkommen dopapositiver Melanozyten in der Epidermis in Abhängigkeit vom Grad der mit bloßem Auge erkennbaren Epidermispigmentierung dargestellt.

Tabelle 3

Hautfarbe		Melanozytendichte			
		-	+	++	+++
-	Anzahl der Proben (461)	418	42	1	0
	Prozent	90.7	9.1	0.2	-
+	Anzahl der Proben (158)	62	74	15	7
	Prozent	39.2	46.8	9.5	4.4.
++	Anzahl der Proben (88)	8	47	20	13
	Prozent	9.1	53.4	22.7	14.8
+++	Anzahl der Proben (221)	1	17	43	160
	Prozent	0.5	7.7	19.5	72.4

Generell läßt sich aus dieser Zusammenstellung ersehen, daß bei der angewandten Untersuchungsmethode dopapositive Melanozyten in der Mehrzahl der Fälle nur in pigmentierten Hautlokalisationen nachgewiesen werden können. So sind in 461 makroskopisch unpigmentierten Proben nur in 43 Fällen (9.3%) dopapositive Melanozyten nachweisbar, wobei sie fast ausschließlich in geringer Zahl vorkommen. Eine hohe Pigmentzellichte besteht bei dieser Gruppe in keinem Fall. In schwach pigmentierten Hautproben sind bei 96 (60.7%) von 158 Fällen, in mittelgradig pigmentierten Lokalisationen bei 80 (90.6%) von 88 Fällen und in stark pigmentierten Hautproben bei 220 (99.5%) von 221 Fällen dopapositive epidermale Melanozyten zu beobachten. Wie aus Tabelle 3 weiterhin hervorgeht, findet sich mit zunehmender Epidermispigmentierung nicht nur ein Anstieg in der Gesamtzahl melanozytenhaltiger Lokalisationen, sondern auch eine damit weitgehend parallel einhergehende Zunahme der Besiedlungsdichte. So weisen von 221 Lokalisationen mit starker Epidermispigmentierung 160 (72.4%) gleichzeitig zahlreiche dopapositive Melanozyten auf, während sie in dieser Gruppe nur in einem Fall nicht nachgewiesen werden können.

Einige Fälle verdienen an dieser Stelle besondere Erwähnung. Es handelt sich dabei um die fleischfarbenen Nasenspiegel von 3 Beagles (Fälle 37, 40 und 56), die Sohlenballen von 3 Beagles (Fälle 22, 43 und 55) und um das Augenlid eines weiteren Beagle (Fall 25), die trotz makroskopisch kaum wahrnehmbarer Epidermispigmentierung zahlreiche dopapositive Melanozyten enthielten. Auch bei Anwendung der kombinierten Dopa-Fontana-Methode waren in diesen Fällen in den Keratinozyten nur wenig Pigmentgranula festzustellen. Dieses Ergebnis ist zumindest hinsichtlich der Sohlenballen auch deshalb von Interesse, da sich bei 12 weiteren Beagles in den nicht pigmentierten Sohlenballen keine dopapositiven Melanozyten fanden.

c. Haarfarbe und Melanozytendichte

In Tabelle 4 wird ein Vergleich zwischen der Häufigkeit dopapositiver Epidermismelanozyten und der Farbe der zugehörigen Haare angestellt, um die Frage einer Beziehung dieser beiden Faktoren zueinander zu überprüfen. Dabei werden nur die Lokalisationen berücksichtigt, die eine starke Behaarung aufweisen (Stirn, Halsseite, Oberarm, Seitenbrust, Oberschenkel, Zwischenzehenhaut, Lumbosakralgegend, Schwanz). Wie aus der entsprechenden Tabelle ersichtlich ist, werden epidermale dopappositive Melanozyten sowohl in Lokalisationen mit hellen als auch in solchen mit dunklen und schwarzen Haaren beobachtet. Insgesamt finden sich Melanozyten in 37 (17.9%) von 207 Proben bei heller Behaarung, in 70 (34.9%) von 205 Proben bei dunkler Haarfarbe und in 27 (29.3%) von 92 Proben bei schwarzen Haaren. Hautlokalisationen mit dunklen und schwarzen Haaren enthalten somit im vorliegenden Material häufiger dopappositive Melanozyten als solche mit hellen Haaren.

Tabelle 4

Haarfarbe	Epidermale Melanozytendichte				Gesamtzahl der Proben
	-	+	++	+++	
hell	170 82.1%	32 15.5%	3 1.4%	2 1.0%	207
dunkel	135 65.8%	54 26.3%	11 5.4%	5 2.4%	205
schwarz	65 70.0%	22 23.9%	5 5.4%	0 -	92

d. Verteilungsmuster der Melanozyten

In Tabelle 5 ist das Verteilungsmuster der dopapositiven epidermalen Melanozyten zusammenfassend wiedergegeben. Maßgebend für die Bewertung ist in erster Linie die Gesamtzahl melanozytenhaltiger Proben innerhalb der jeweiligen Lokalisation.

Tabelle 5

Lokalisation	Anzahl positiv. Proben	Prozentzahl positiver Proben	Melanozytendichte			
			-	+	++	+++
Nasenspiegel	56	100.0	0	3	3	50
Augenlid	56	100.0	0	0	8	48
Skrotum	31	96.6	1	10	5	16
Sohlenballen hinten	48	85.7	8	5	19	24
Sohlenballen vorn	46	82.1	10	7	10	29
Präputium	21	63.6	12	18	3	0
Vulva	12	52.2	11	6	5	1
Zwischenzehe hinten	28	50.0	28	20	4	4
Perianalgegend	27	48.2	29	17	5	5
Schwanz	18	32.1	38	16	2	0
Zwischenzehe vorn	17	30.3	39	12	4	1
Stirn	17	30.3	39	13	4	0
Oberschenkel	15	26.8	41	14	1	0
Lumbosakral- gegend	12	21.4	44	10	1	1
Seitenbrust	12	21.4	44	10	2	0
Unterbauch	11	19.6	45	8	3	0
Oberarm	8	14.3	48	6	2	0
Halsseite	6	10.7	50	6	0	0

Nasenspiegel und Augenlid stellen die Gebiete dar, in denen stets dopapositive epidermale Melanozyten nachweisbar sind (Abb. 2), gefolgt von den vorderen und hinteren Sohlenballen sowie den äußeren Genitalorganen, bei denen das

Skrotum eine Sonderstellung einnimmt. Auffällig ist, daß es sich bei den genannten Lokalisationen um Hautbezirke mit fehlender oder nur spärlicher Behaarung handelt. Auch in der Zwischenzehenhaut, der Perianalgegend, am Schwanz und im Bereich der Stirn findet sich relativ häufig eine Besiedlung der Epidermis mit dopapositiven Melanozyten. Auffällig gering ist dagegen die Melanozytenfrequenz im Bereich des Stammes und an den oberen Gliedmaßenabschnitten.

Das aus Tabelle 5 ersichtliche Intensitätsgefälle findet seinen Ausdruck nicht nur in der Gesamtzahl melanozytenhaltiger Gewebeproben innerhalb einer Lokalisation, sondern auch in der Dichte ihrer Besiedlung. So können zumindest im Nasenspiegel, im Augenlid, im Skrotum und in den Sohlenballen am häufigsten zahlreiche Melanozyten (Bewertung +++) beobachtet werden, während ihre Zahl in den übrigen Lokalisationen wesentlich geringer ist.

e. Rassenverteilung der Melanozyten

Das Untersuchungsgut der vorliegenden Arbeit setzte sich aus 38 Beagles und weiteren 18 Hunden zusammen, die 13 verschiedenen Rassen angehörten. Eine detaillierte Aussage über eventuelle Rassenunterschiede in der Häufigkeit und im Verteilungsmuster epidermaler Melanozyten erschien daher wenig sinnvoll. Es wurde lediglich ein Vergleich der Melanozytenhäufigkeit zwischen den Beagles und der Gesamtheit der übrigen Rassen angestellt.

Tabelle 6

Melanozyten- dichte	Beagles	Andere Rassen	Differenz
-	380 60.6%	105 35.0%	25.6%
+	91 14.5%	89 29.6%	15.1%
++	43 6.8%	35 11.7%	5.0%
+++	114 18.2%	71 23.7%	5.5%

Bei den Untersuchungen ergibt sich, daß die Gesamtzahl melanozytenhaltiger Proben bei den Beagles deutlich geringer ist als bei der Gesamtheit der übrigen Hunde. Wie aus Tabelle 6 hervorgeht, finden sich bei den ersteren lediglich in 38.5% der untersuchten Hautlokalisationen dopa-positive Melanozyten, während die entsprechende Häufigkeit bei den anderen Rassen bei 65.0% liegt. Eine Ausnahme machen dabei die Lokalisationen mit allgemein hoher Melanozytendichte wie Nasenspiegel, Augenlid, Skrotum und Sohlenballen, bei denen zwischen den beiden Rassenkomplexen keine erheblichen Unterschiede bestehen.

f. Altersverteilung der Melanozyten

Zur Beurteilung der Altersverteilung der epidermalen Melanozyten wurde das Untersuchungsgut in 3 Gruppen geteilt.

Tabelle 7

Alter in Jahren		Melanozytendichte				Anzahl der Proben ins- gesamt
		-	+	++	+++	
1 - 2	Anzahl der Proben	399	127	51	118	695
	Prozent der Proben	57.4	18.3	7.3	17.0	
3 - 8	Anzahl der Proben	53	36	15	30	134
	Prozent der Proben	39.5	26.9	11.2	22.4	
9- 15	Anzahl der Proben	33	22	12	32	99
	Prozent der Proben	33.4	22.2	12.1	32.3	

Die erste Gruppe umfaßt 42 Hunde im Alter von 8 Monaten bis zu 2 Jahren, bei denen es sich mit 4 Ausnahmen um Beagles handelt. In der zweiten Gruppe finden sich 8 Hunde verschiedener Rassen im Alter von 3 - 8 Jahren und die dritte Gruppe enthält 6 Hunde verschiedener Rassen im Alter von 9 - 15 Jahren. Der Beurteilung wird das Vorkommen dopapositiver Melanozyten in der Epidermis unabhängig von der Lokalisation zugrundegelegt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt. In der ersten Gruppe sind in 296 (42.6%) von 695, in der zweiten Gruppe in 81 (60.5%) von 134 und in der dritten Gruppe in 66 (66.6%) von 99 untersuchten Hautproben dopapositive epidermale Melanozyten nachweisbar. Aus dem vorliegenden Untersuchungsgut ergibt sich somit eine mit zunehmendem Alter ansteigende Frequenz dopapositiver epidermaler Melanozyten.

g. Geschlechtsverteilung der Melanozyten

In Tabelle 8 ist die Geschlechtsverteilung der epidermalen Melanozyten innerhalb der einzelnen Lokalisationen dargestellt. Die äußeren Genitalien sind hierbei nicht berücksichtigt. Auch hier ist der Bewertung die Gesamtzahl der dopapositiven Proben innerhalb einer Lokalisation zugrundegelegt. In 225 (45.5%) der 495 Hautproben von Rüden und in 155 (44.9%) der Hautproben von Hündinnen sind dopapositive Melanozyten nachweisbar. Während somit kein nennenswerter Unterschied in der Gesamthäufigkeit des Vorkommens dopapositiver epidermaler Melanozyten zu verzeichnen ist, ergeben sich beim Geschlechtervergleich innerhalb der einzelnen Lokalisationen gewisse Differenzen. So finden sich bei Rüden in der Haut des Schwanzes und der Lumbosakralgegend häufiger dopapositive Melanozyten als bei Hündinnen. Diese weisen dagegen in den Sohlenballen und in der Zwischenzehenhaut häufiger Melanozyten auf als Rüden.

Tabelle 8

Lokalisation	Anzahl pos. Proben		Prozent pos. Proben	
	männl.	weibl.	männl.	weibl.
Nasenspiegel	33	23	100.0	100.0
Stirn	11	7	33.3	30.4
Augenlid	33	23	100.0	100.0
Unterbauch	7	4	21.2	17.4
Perianalgegend	17	11	51.5	47.8
Schwanz	12	6	36.4	26.1
Oberarm	6	3	18.2	13.0
Sohlenballen vorn	25	21	75.7	91.3
Zwischenzehe vorn	8	9	24.2	39.1
Oberschenkel	9	6	27.3	26.1
Sohlenballen hinten	26	22	78.8	95.6
Zwischenzehe hinten	17	11	51.5	47.8
Seitenhals	4	2	12.1	8.7
Seitenbrust	8	4	24.2	17.4
Lumbosakralgegend	9	3	27.3	13.0

B. Melanozyten der Hautanhangsgebilde

a. Haarfollikel

Wie aus Tabelle 9 hervorgeht, finden sich dopa-positive Zellen nur in den Haarbälgen pigmentierter Haare, während sie in hellen Haaren nie beobachtet werden können. Als Beispiel sei ein weißer Spitz (Fall-Nr. 1) hervorgehoben, bei dem sämtliche Haarfollikel frei von Melanozyten sind. Auch bei Anwendung der Dopa-Fontana-Reaktion lassen sich in diesem Fall keine Pigmentzellen nachweisen. Dagegen sind in Lokalisationen mit dunklen Haaren stets dopa-positive Melanozyten in den Haarfollikeln festzustellen,

wobei ihre Dichte in schwarzen Haaren am größten ist, wie aus Tabelle 9 zu ersehen ist.

Tabelle 9

Haarfarbe	Melanozytendichte der Haarfollikel				Gesamtzahl d. Proben
	-	+	++	+++	
hell	306 100.0%	-	-	-	306
dunkel	-	80 27.9%	64 22.3%	143 49.8%	287
schwarz	-	1 0.9%	8 7.2%	102 91.9%	111

Innerhalb der Haarbälge finden sich die Melanozyten in mehr oder weniger starker Anzahl zwischen den Haarmatrixzellen über der dermalen Papille des Bulbus. Auch hier handelt es sich um polydendritische Zellen, deren Dendriten sich in die Interzellularspalten der Mark- und Rindenzellen des Haares erstrecken. Besonders in schwarz behaarten Hautproben enthalten die Melanozyten des Bulbus auch in unbehandelten Präparaten meist sehr zahlreiche Melanin granula, so daß eine positive Dopareaktion oft nur schwer erkennbar ist.

In den übrigen Abschnitten der Haarfollikel sind dopappositive Melanozyten nur relativ selten anzutreffen. Sie sind meist von kleinerer Gestalt und besitzen nur wenige Dendriten. Am häufigsten finden sie sich im Bereich der äußeren Wurzelscheide der epidermisnahen Follikelabschnitte, während sie in den unterhalb der Talgdrüsenmündungen gelegenen Zonen nur selten beobachtet werden können.

b. Talgdrüsen

Dopapositive Melanozyten sind in den Talgdrüsen relativ selten. Am häufigsten finden sie sich in den Meibomschen Drüsen des Augenlides (Abb. 5), wo sie bei 52 der 56 untersuchten Hunde in kleinerer oder größerer Zahl beobachtet werden können. Es muß allerdings bedacht werden, daß die Meibomschen Drüsen streng genommen nicht als Hautanhangsgebilde angesehen werden können, da sie an der Schleimhautseite des Augenlides ausmünden. Im übrigen trifft man auf dopapositive Talgdrüsenmelanozyten im Bereich der Stirn (5 Fälle), der Perianalgegend, des Schwanzes, der Lumbosakralgegend (je 3 Fälle), des Skrotums (2 Fälle), der Zwischenzehenhaut (vorn und hinten je 1 Fall), der Seitenbrust und des Präputiums (je 1 Fall).

Die Melanozyten finden sich an der Peripherie der Drüsenazini, diese oft netzartig umfassend. In der Schnittebene einer normalen Talgdrüse beobachtet man gewöhnlich 1 - 2 Melanozyten mit 2 - 3 Dendriten, während manche Zellen in den Tarsaldrüsen des Augenlides von polydendritischer Gestalt sind.

Im allgemeinen zeigen die Talgdrüsenmelanozyten eine schwache Dopareaktion, diejenigen des Augenlides sind mittelgradig bis stark dopapositiv.

Der enge Kontakt zu den Azini läßt die Zugehörigkeit dieser Pigmentzellen zu den Talgdrüsen mit Sicherheit erkennen.

c. Schweißdrüsen

Die Schweißdrüsen weisen im vorliegenden Untersuchungsmaterial in keiner Lokalisation dopapositive Melanozyten auf.

C. Dermale Pigmentzellen

a. Morphologie der dermalen Pigmentzellen

In der vorliegenden Untersuchungsreihe lassen sich im Korium mehr oder weniger häufig melaninhaltige Zellen nachweisen. Auf ihr Verteilungsmuster und ihre Häufigkeit wird weiter unten eingegangen. Hier soll zunächst ihre Lokalisation und ihre Morphologie beschrieben werden.

Es handelt sich um Zellen unterschiedlicher Größe und Gestalt, die einzeln, nester- oder bandförmig in den oberen Dermissschichten ihren Sitz haben (Abb. 6 u. 7). Im tiefen Korium und in der Subkutis sind derartige Zellen mit Ausnahme der Perianalgegend, wo sie gelegentlich tief zwischen die Zirkumanaldrüsen hinabreichen, nicht nachweisbar. Nicht selten sind sie auch in der Umgebung von Haarbälgen, insbesondere in den distalen Abschnitten der Follikel anzutreffen. Bei vereinzelt Vorkommen finden sich vorwiegend kleine, spindelförmige Zellen (Abb. 7), die den Fibroblasten ähnlich sind. An den Polen ihrer längsovalen Zellkerne liegen im Zytoplasma einzeln oder oft auch in größeren, rundlichen Konglomeraten angeordnet bräunliche Pigmentgranula. Diese Zellen finden sich meist im Verlauf von kollagenen Faserbündeln des oberen Korium.

Sind die dermalen Pigmentzellansammlungen stärker ausgeprägt, d.h. zu Nestern oder bandartigen Gebilden angehäuft (Abb. 6), kommen neben den spindeligen Zellen unterschiedlich große, rundliche, plump-ovale oder auch bizarr geformte Zellen vor, deren Zytoplasma prall mit Pigmentgranula gefüllt ist, so daß diese den Kern häufig verdecken (Abb. 7). Wie in den spindeligen Zellen sind auch in den größeren Pigmentzellen die Granula oft in kleineren, seltener auch in größeren Komplexen angeordnet, die sich in ihrer Größe deutlich von den Melaningranula der Melanozyten und Keratinozyten unterscheiden. In der

Regel schon bei der Hämytoxylin-Eosin-Färbung und in mit Kernechtrot gefärbten Kontrollschnitten erkennbar, treten die dermalen Pigmentzellen am deutlichsten bei der Fontana-Versilberung in Erscheinung, bei der sich die Granula meist intensiv schwarz färben. Dadurch können auch nur wenige Melaningranula enthaltende Zellen klar erkannt werden, welche sich in einem Großteil der Proben nachweisen lassen.

Die Dopareaktion verläuft in beiden dermalen Zelltypen stets mit negativem Ergebnis. Es sind zwar oft dopapositive Zellen in der Dermis nachweisbar, doch sind sie aufgrund ihrer Größe, ihrer Zell- und Kernform sowie ihrer häufig intravasalen Lage immer eindeutig als Granulozyten zu identifizieren. Andere Zellelemente mit positiver Dopareaktion finden sich in der Dermis nicht.

b. Epidermispigmentierung und Vorkommen dermalen Pigmentzellen

Bei der Beschreibung der dermalen Pigmentzellen wird unter anderem darauf hingewiesen, daß diese stets dopanegativ sind. Sie lassen sich am deutlichsten durch Anwendung der Masson-Fontana-Methode darstellen, insbesondere die Zellen, die nur wenig mit Pigmentgranula ausgestattet sind. Die Beurteilung ihrer Häufigkeit wird daher an mit dieser Technik gefärbten Schnitten vorgenommen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt. Wie daraus hervorgeht, ist generell ein Anstieg in der Häufigkeit dermalen Pigmentzellen mit Zunahme des Pigmentierungsgrades der Epidermis (Abb. 6) zu verzeichnen. Lediglich in 24 (6.4%) der 404 nicht pigmentierten Hautlokalisationen finden sich in der Regel nur vereinzelt dermale Pigmentzellen.

Tabelle 10

Epidermis- pigmen- tierung		Dermale Pigmentzellen				Anzahl d. Proben insges.
		-	+	++	+++	
-	Anzahl der Proben	378	22	2	2	404
	Prozent der Proben	93.6	5.4	0.5	0.5	
+	Anzahl der Proben	133	126	5	1	265
	Prozent der Proben	50.2	47.5	1.9	0.4	
++	Anzahl der Proben	8	78	12	3	101
	Prozent der Proben	7.9	77.2	11.9	3.0	
+++	Anzahl der Proben	2	97	46	13	158
	Prozent der Proben	1.3	61.4	29.1	8.2	

Von 265 schwach pigmentierten Proben enthalten 132 (49.8%), von 101 mittelgradig pigmentierten enthalten 93 (92.1%) und von 158 stark pigmentierten Hautproben enthalten 156 (98,7%) dermale Pigmentzellen. Die Tabelle 10 zeigt weiterhin, daß derartige Zellen nur in relativ wenigen Fällen in großer Zahl zu beobachten sind, wobei wiederum eine Abhängigkeit vom Grad der Epidermispigmentierung besteht.

c. Verteilungsmuster der dermalen Pigmentzellen

In Tabelle 11 ist die Häufigkeit der dermalen Pigmentzellen in den untersuchten Hautlokalisationen dargestellt.

Tabelle 11

Lokalisation	Dermale Pigmentzellen		Epidermale Melanozyten	
	Zahl d.pos. Fälle	% d. pos. Fälle	Zahl d.pos. Fälle	%d.pos. Fälle
Nasenspiegel	56	100.0	56	100.0
Augenlid	55	98.2	56	100.0
Sohlenballen hinten	51	91.1	48	85.7
Skrotum	29	90.6	31	96.9
Sohlenballen vorn	46	82.1	46	82.1
Perianalgegend	42	75.0	27	48.2
Vulva	15	65.2	12	52.2
Stirn	21	37.5	17	30.3
Präputium	10	30.3	21	63.6
Zwischenzehe hinten	15	26.8	28	50.0
Schwanz	15	26.8	18	32.1
Zwischenzehe vorn	11	19.6	17	30.3
Brustseite	11	19.6	12	21.4
Oberschenkel	9	16.1	15	26.8
Unterbauch	8	14.3	8	14.3
Oberarm	6	10.7	8	14.3
Lumbosakral- gegend	5	8.9	12	21.4
Halsseite	3	5.3	6	10.7

Der Beurteilung ist die Zahl derjenigen Fälle innerhalb der jeweiligen Lokalisation zugrundegelegt, in denen sich nach der Masson-Fontana-Versilberung melaninhaltige dermale Zellen nachweisen lassen. Zum Vergleich ist nochmals die

Häufigkeitsverteilung der dopapositiven epidermalen Melanozyten aufgeführt. Wie aus Tabelle 11 hervorgeht, entspricht das Verteilungsmuster der dermalen Pigmentzellen von geringen Abweichungen abgesehen dem Verteilungsmuster der dopapositiven epidermalen Melanozyten. Die nicht oder nur wenig behaarten Lokalisationen (Nasenspiegel, Augenlid, Sohlenballen, Perianalgegend und äußeres Genitale mit Ausnahme des Präputiums) stellen die Orte dar, in denen sich am häufigsten dermale Pigmentzellen nachweisen lassen. Andererseits finden sich derartige Zellen in der Haut des Stammes und der oberen Gliedmaßenabschnitte nur relativ selten, ähnlich wie es für das Vorkommen der epidermalen Melanozyten gilt.

d. Altersverteilung der dermalen Pigmentzellen

Zur Untersuchung der Altersverteilung der dermalen Pigmentzellen wurde das Untersuchungsgut wiederum in 3 Altersgruppen aufgeteilt, so wie es zur Beurteilung der epidermalen Melanozyten geschehen ist.

Tabelle 12

Alter in Jahren		Dichte der dermalen Pigmentzellen				Anzahl d.Proben insges.
		-	+	++	+++	
1 - 2	Anzahl der Proben	406	249	38	1	694
	Prozent der Proben	58.5	35.9	5.5	0.1	
3 - 8	Anzahl der Proben	68	50	19	13	150
	Prozent der Proben	45.3	33.3	12.7	8.7	
9 - 15	Anzahl der Proben	36	33	10	5	84
	Prozent der Proben	42.9	39.3	11.9	5.9	

Die in Tabelle 12 wiedergegebenen Häufigkeitsangaben basieren auch hier auf den Ergebnissen der Masson-Fontana-Reaktion. Wie in bezeichneter Tabelle zu sehen ist, finden sich in der Gruppe der bis zu 2 Jahre alten Hunde in 288 (41.5%) der 694 untersuchten Proben dermale Pigmentzellen. In der Gruppe der 3 - 8 jährigen Tiere weisen 82 (43.5%) von 150 Proben und bei den 9 - 15jährigen Hunden 48 (57.1%) der 84 untersuchten Hautproben dermale Pigmentzellen auf. Ein deutlicher Anstieg der Häufigkeit besteht somit nur in der höchsten Altersgruppe.

IV. Diskussion der Ergebnisse

Epidermale Melanozyten

Die vorliegenden Untersuchungen haben ergeben, daß beim Hund in der Haut des gesamten Körpers dopapositive Melanozyten vorkommen können. Für einige Lokalisationen ist diese Feststellung bereits von SZABO (1961) und von MANTEL (1967) getroffen worden.

Hinsichtlich ihrer Lokalisation in der Basalzellschicht der Epidermis und ihrer Morphologie gleichen die Melanozyten des Hundes denen des Menschen und anderer Säugerspezies weitgehend. In Vertikalschnitten kommt ihre polydendritische Natur am besten in Lokalisationen mit dicker Epidermis und deutlich ausgeprägten Reteleisten wie im Nasenspiegel und in den Sohlenballen zum Ausdruck, während die Melanozyten in den Gebieten mit dünner und glatter Epidermis häufig bipolar und kleiner erscheinen. In den mit einem Reteleistensystem ausgestatteten Lokalisationen sind sie am zahlreichsten im Bereich der Reteleisten anzutreffen, während die dazwischenliegenden Epidermisbezirke weniger Melanozyten enthalten, wie es auch von anderen Spezies bekannt ist (SZABO, 1959; BILLINGHAM und SILVERS, 1959). Auffällig ist das häufige Fehlen von dopapositiven Melanozyten in unpigmentierten Hautabschnitten des Hundes. Dieser Befund kann einmal seinen Grund in einer tatsächlichen Abwesenheit dopapositiver Zellen in diesen Lokalisationen haben, wie es von bestimmten Kaninchenrassen, der Ratte und der Maus bekannt ist. Bei diesen Tierarten finden sich in der unpigmentierten Haut des Rumpfes normalerweise nur dopanegative, amelanotische Melanozyten, die sich allerdings nach chemischer Irritation in dopapositive pigmentbildende Zellen umwandeln können (BILLINGHAM und SILVERS, 1960). Zum anderen kann die Ursache für die häufige Abwesenheit von Melanozyten in Schnittpräparaten unpigmentierter Epidermis des Hundes in einer sehr geringen Besiedlungsdichte dieser

Lokalisationen liegen, so daß in dem flächenmäßig sehr beschränkten Untersuchungsfeld eines Vertikalschnitts ein Fehlen nur vorgetäuscht wird. So wird von BILLINGHAM und SILVERS (1960) darauf hingewiesen, daß selbst in pigmentierter Meerschweinchenhaut in normalen Schnittpräparaten Melanozyten nur schwer aufzufinden sind, während sie in Epidermishäutchenpräparaten (Skin-splitting-Methode nach BILLINGHAM und MEDAWAR, 1951) stets deutlich hervortreten. Entsprechende Untersuchungen zur Klärung dieser Fragen beim Hund sind daher angebracht. Daß allerdings auch bei dieser Tierart mit dem Vorkommen amelanotischer Melanozyten gerechnet werden kann, geht daraus hervor, daß bei 12 der untersuchten Beagles die Sohlenballen, die sonst zu den melanozytenreichsten Hautarealen gehören, frei von dopapositiven Melanozyten waren.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen weiterhin, daß in der Melanozytenbesiedlung der verschiedenen Körperregionen des Hundes ein deutliches Intensitätsgefälle besteht. Lokalisationen mit spärlicher Behaarung, wie Nasenspiegel, Sohlenballen, Augenlid und äußere Genitalien enthalten am häufigsten dopapositive Melanozyten, während in der Haut des Stammes die geringste Melanozytenfrequenz zu verzeichnen ist. Auch bei der Maus finden sich nach REYNOLDS (1954) dopapositive Melanozyten fast ausschließlich in nicht oder spärlich behaarten Körpergegenden (Ohrspitzen, Schwanz, Fußsohlen). Die Bevorzugung unbehaarter oder spärlich behaarter Regionen beim Hund kann nicht als Folge einer stärkeren Sonnenlichtexposition dieser Gebiete interpretiert werden, da auch die nicht exponierten Sohlenballen eine sehr hohe Melanozytendichte aufweisen. Hinsichtlich des Verteilungsmusters der epidermalen Melanozyten beim Hund muß allerdings einschränkend betont werden, daß die durch Schätzung des Melanozytengehaltes an Vertikalschnitten erhobenen Befunde nur eine grobe Orientierung ermöglichen. Eine exakte Aussage lassen nur quantitative Untersuchungen

der Melanozytenzahl an Skin-splitting-Präparaten (BILLINGHAM und MEDAWAR, 1951; STARICCO und PINKUS, 1957) zu.

Ein Geschlechtsunterschied in der epidermalen Melanozytenfrequenz konnte insgesamt nicht festgestellt werden. Dieser Befund stimmt mit den Ergebnissen MANTELS (1967) am Hund und denen von SZABO (1959, 1967) am Menschen überein. Für das häufigere Vorkommen epidermaler Melanozyten in der Haut des Schwanzes und der Lumbosakralgegend bei Rüden und in der Sohlenballen- und Zwischenzehenhaut bei Hündinnen findet sich vorerst keine Erklärung. Auch diese Befunde bedürfen der Überprüfung durch exakte quantitative Untersuchungen an Epidermishäutenpräparaten.

Das in der vorliegenden Untersuchung beobachtete häufigere Vorkommen dopapositiver epidermaler Melanozyten bei alten Hunden steht im Widerspruch zu den Ergebnissen MANTELS (1967), der keine Beziehung zwischen Alter und Pigmentbildungsaktivität feststellen konnte. Beim Menschen nimmt die Zahl der epidermalen Melanozyten mit zunehmendem Alter pro Dekade um 10-20 % ab (SNELL und BISCHITZ, 1963; QUEVEDO, SZABO und VIRKS, 1969). Aus diesem Grund erscheint auch in dieser Beziehung eine Überprüfung der eigenen Ergebnisse durch quantitative Untersuchungen der Melanozytenzahl notwendig.

Gleiches gilt für eine Beurteilung von eventuellen Rassenunterschieden, im Vorkommen epidermaler Melanozyten beim Hund, die nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit bestehen könnten.

In den Haarbälgen des Hundes lassen sich dopappositive Melanozyten nur in dunkel gefärbten oder schwarzen Haaren nachweisen, während weiße Haare stets frei von dopappositiven Melanozyten sind. Auf das sehr komplexe Problem der Haarbalgmelanozyten, die ein anatomisch und physiologisch von den epidermalen Melanozyten unterschiedliches Pigmentzellsystem

darstellen (BILLINGHAM und MEDAWAR (1953)), kann hier jedoch nicht näher eingegangen werden. Eine Beziehung zwischen Haarfarbe und dem Vorkommen dopapositiver Melanozyten in der Epidermis besteht beim Hund offenbar nicht. Melanozyten sind sowohl in Gebieten mit dunklen oder schwarzen Haaren als auch in solchen mit weißen Haaren in einem großen Teil der Fälle nachzuweisen, ähnlich wie es bei anderen Säugetieren und beim Menschen der Fall ist (BILLINGHAM und SILVERS, 1959).

Dermale Pigmentzellen

Von großem Interesse, insbesondere im Hinblick auf die Histogenese bestimmter dermal gelegener Pigmenttumoren des Hundes ist die Frage nach dem Vorkommen dermaler Melanozyten bei dieser Tierart. In der Literatur finden sich darüber nur wenige widersprüchliche Angaben. So konnten SZABO (1961) bei erwachsenen und BAKER (1966) bei neugeborenen Hunden keine dermal gelegenen Melanozyten nachweisen. Dagegen fanden CONROY und BEAMER (1970) und CONROY (zit. nach CONROY und BEAMER 1970) dopapositive dermale Melanozyten sowohl bei Hundefeten von frühen Entwicklungsstadien bis zur Geburtsreife als auch bei einem 8 Tage alten Welpen. MANTEL (1967) beobachtete bei Hunden verschiedener Altersstufen und verschiedener Rassen häufig dopapositive dermale Pigmentzellen, die sogar häufiger vorkommen sollen als epidermale Melanozyten.

Auch die vorliegenden Untersuchungen haben ergeben, daß in den oberen Koriumschichten der Hundehaut häufig kleinere und größere melaninhaltige Zellen auftreten, die sich auch in der Umgebung von Haarbälgen gelegentlich nachweisen lassen. Die Dopareaktion verlief in diesen Zellen stets mit negativem Ergebnis. Da dermale Melanozyten häufig eine positive Dopareaktion vermissen lassen (NIEBAUER, 1968), kann aus diesem Befund jedoch nicht ohne weiteres geschlossen werden, daß es sich bei den dermalen Pigmentzellen des Hundes nicht um Melanozyten, d.h. pigmentbildende Zellen, sondern

um Melanophagen handelt. Es muß überdies bedacht werden, daß bei nur geringem Tyrosinasegehalt ein schwaches Reaktionsergebnis durch den meist sehr hohen Gehalt dieser Zellen an ausgereiften Melaningranula verdeckt sein kann. Auch ist nach den Untersuchungen von RAPPAPORT (1955) mit der Möglichkeit einer Beeinträchtigung der Reaktionsstärke infolge vorausgehender Formalinfixierung zu rechnen. Andererseits ist die von MANTEL (1967) beobachtete hohe Frequenz dopapositiver dermalen Melanozyten beim Hund möglicherweise in einem methodischen Fehler begründet. MANTEL (1967) führte die Dopareaktion an Gefrierschnitten in einem stärker alkalischen Milieu (p_H 8.2) durch. Dabei ist nach den Angaben von PEARSE (1961) und DEANE, BARNETT und SELIGMAN (1960) mit dem Auftreten unspezifischer Reaktionen infolge Autoxydation des Substrates zu rechnen.

Neben einzeln liegenden Melaningranula von ähnlicher Größe und Gestalt wie diejenigen in Melanozyten der Epidermis fanden sich im Zytoplasma der dermalen Pigmentzellen des eigenen Untersuchungsgutes oft größere, offenbar agglomerierte Formen. Nach MASSON (1948) sind diese Pigmentgranula charakteristisch für Melanophagen. Die auf lichtmikroskopischen Untersuchungen basierende Annahme MASSONs ist durch neuere elektronenmikroskopische Befunde bestätigt worden. Während die Melanosomen im Zytoplasma der Melanozyten stets einzeln liegen (CHARLES und INGRAM, 1959), sind sie in den Melanophagen in membrangebundenen kleineren und größeren Komplexen angeordnet, den sogenannten "Compound Melanosomen" (DROCHMANS, 1966). Die Agglomeration der Granula kommt dabei durch Phagozytose in Lysosomen zustande, worauf die limitierende Membran und der hohe Gehalt der Komplexe an saurer Phosphatase hindeuten (MISHIMA, 1966 u.a.). Der elektronenmikroskopische Nachweis von Melanosomenkomplexen und von saurer Phosphatase erlaubt daher eine sichere Abgrenzung der Melanophagen von den Melanozyten (NIEBAUER, 1968).

Wenn auch aufgrund des lichtmikroskopischen Nachweises von komplexen Melaningranula in dermalen Pigmentzellen des Hundes zu vermuten ist, daß es sich bei ihnen um Melanophagen handelt, erscheinen dennoch entsprechende elektronenmikroskopische und histochemische Untersuchungen zur Überprüfung dieser Frage notwendig.

Im vorliegenden Untersuchungsgut bestand weiterhin ein enger Zusammenhang zwischen dem Vorkommen dermalen Pigmentzellen und dem Grad der Epidermispigmentierung. Dermale Pigmentzellen wurden am häufigsten in Lokalisationen mit starker Epidermispigmentierung beobachtet, während unpigmentierte Hautbezirke in der Regel frei von diesen Zellen waren. Diese Korrelation wurde von MIESCHER (1922) auch für den Menschen beschrieben. Dabei soll sich das dermale Pigment nach der Vorstellung MASSONS (zit. nach NIEBAUER, 1968) direkt oder indirekt von den epidermalen Melanozyten ableiten. Über den Transportmechanismus ist jedoch nur wenig bekannt. Von CHARLES und INGRAM (1959) wird die Hypothese vertreten, daß epidermale Melanozyten möglicherweise in das Korium abwandern und nach Verlust ihrer Fähigkeit, Pigment zu bilden, phagozytotische Funktion übernehmen. Diese Annahme stützt sich im wesentlichen auf die Tatsache, daß trotz zahlreicher elektronenmikroskopischer Untersuchungen es bisher noch nicht gelungen ist, eine Abgabe einzelner Pigmentgranula durch Basalmembran der Epidermis hindurch an das Korium zu beobachten (NIEBAUER, 1968).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die in der Dermis des Hundes vorkommenden, mit Melaningranula beladenen Zellen wahrscheinlich keine echten Melanozyten, sondern Melanophagen darstellen. Dafür sprechen mit den oben angeführten Einschränkungen die stets negative Dopareaktion, das Vorkommen von komplexen Melaningranula im Zytoplasma und die enge Korrelation zwischen ihrer Häufigkeit und dem Grad der Epidermispigmentierung. Ein sicherer Aufschluß über die Natur

dieser Zellen ist von elektronenmikroskopischen und histochemischen Untersuchungen zu erwarten. Bis dahin sollten diese Zellen mit dem nichts präjudizierenden Terminus "Dermale Pigmentzellen" bezeichnet werden.

V. Zusammenfassung der Ergebnisse

1. In einer einleitenden Literaturübersicht wird über die Terminologie, die Entwicklungsphysiologie, die Morphologie, die Funktion und das Verteilungsmuster der Melanozyten der Säugetiere und des Menschen berichtet. Außerdem wird die Histochemie der Pigmentzellen besprochen.

2. Die eigenen Untersuchungen über die Pigmentzellen in der Haut des Hundes wurden an einem Untersuchungsgut von 56 Hunden verschiedener Rassen, unterschiedlichen Alters und Geschlechts durchgeführt. Von jedem Tier wurden 16 bzw. 17 Hautproben aus verschiedenen Körperregionen unter besonderer Berücksichtigung der Paraffin-Dopa-Reaktion nach BECKER, PRAVER und THATCHER an Vertikalschnitten histologisch untersucht.

3. Morphologisch gleichen die epidermalen Melanozyten des Hundes denen anderer Säugetiere und des Menschen weitgehend. Sie liegen im Stratum basale der Epidermis und sind besonders in Gebieten mit dicker Epidermis von deutlicher polydendritischer Gestalt.

4. Dopapositive epidermale Melanozyten fanden sich vorzugsweise bei gleichzeitig vorhandener Epidermispigmentierung, während sie in unpigmentierten Hautgebieten nur selten nachweisbar waren.

5. Zwischen dem Vorkommen epidermaler Melanozyten und der Haarfarbe konnte kein enger Zusammenhang festgestellt werden. Dopapositive Melanozyten wurden sowohl bei heller, als auch bei dunkler Behaarung angetroffen, wenn sie auch in dunkelbehaarten Lokalisationen häufiger waren als in solchen mit hellen Haaren.

6. Nach Schätzungen der epidermalen Melanozytendichte waren die nicht oder nur spärlich behaarten Körpergegenden (Nasenspiegel, äußeres Genitale, Augenlid und Sohlenballen) am dichtesten mit Melanozyten ausgestattet, während die Besiedlungsdichte im Bereich des Stammes nur gering war.

7. Hinsichtlich eventueller Rassenunterschiede im Vorkommen epidermaler Melanozyten sind aufgrund der vorliegenden Untersuchungen keine sicheren Aussagen möglich.

8. Bei Hunden höheren Alters wurden häufiger epidermale Melanozyten festgestellt als bei jungen Tieren.

9. Geschlechtsunterschiede im Vorkommen epidermaler Melanozyten bestanden nur insofern, als bei Rüden in der Haut des Schwanzes und der Lumbosakralgegend häufiger dopapositive Melanozyten anzutreffen waren als bei der Hündin, während bei dieser die Sohlenballen und die Zwischenzehenhaut eine höhere Besiedlungsdichte aufwiesen.

10. Dopapositive Melanozyten fanden sich nur in den Haarwurzeln dunkler und schwarzer Haare, während sie in hellen Haaren nie nachgewiesen werden konnten. Gelegentlich wurden Melanozyten in Talgdrüsen beobachtet, am häufigsten in den Meibomschen Drüsen des oberen Augenlides. In Schweißdrüsen waren sie nie nachweisbar.

11. Dopapositive dermale Melanozyten konnten in keinem Fall nachgewiesen werden.

12. Im Korium fanden sich oft melaninbeladene Zellen. Sie waren am häufigsten in Lokalisationen mit gleichzeitig vorhandener starker Epidermispigmentierung, und ihr Verteilungsmuster entsprach dem der epidermalen Melanozyten

weitgehend. Die Häufigkeit dieser Zellen stieg mit zunehmendem Alter. Wenn es sich dabei auch wahrscheinlich um Melanophagen handelt, wird bis zur weiteren Abklärung ihrer Natur dennoch vorgeschlagen, sie als dermale Pigmentzellen zu bezeichnen.

Summary

1. The literature concerning terminology, embryology, morphology, function, distribution and histochemistry of pigment cells is reviewed.

2. The own material consists of 56 dogs of various breeds, age and sex. In each dog 16 respectively 17 different pieces of skin have been examined histologically, especially with the paraffin-dopa-reaction of BECKER, PRAVER and THATCHER.

3. Morphologically the epidermal melanocytes are similar to those of other mammals and man. They are localized in the Stratum basale and, especially in areas with thick epidermis, of polydendritic shape.

4. Dopa-positive epidermal melanocytes have been encountered more in heavily pigmented areas than in unpigmented.

5. There is no direct relation between number of epidermal melanocytes and hair colour. Dopa-positive melanocytes have been found as well in areas with fair hair as in such with dark ones. But they are more frequent in areas with dark hairs.

6. The frequency of epidermal melanocytes of the trunk region is less than of unhaired or scarcely haired regions (tip of the nose, genitals, eyelid, foot pad).

7. Concerning the frequency of melanocytes the own investigations give no definitive results regarding disposition of different breeds.

8. Epidermal melanocytes were found more often in the skin of old dogs than of young ones.

9. Dopa-positive melanocytes were more frequent in the skin of the tail and of the sacral region of male dogs than of females, whereas the latter have a higher number of melanocytes in the skin of the foot pads and interdigital regions.

10. Dopa-positive melanocytes were found only in the roots of dark and black hairs. In fair hairs they never could be found. Occasionally melanocytes could be seen in sebaceous glands, especially in the glands of the upper eyelids (Meibom's Glands). In sweat glands (apocrine and eccrine) they never could be found.

11. Dopa-positive dermal melanocytes never could be encountered.

12. Melanin containing cells were demonstrated in the corium. They were frequent in regions of strong epidermal pigmentation. Their pattern of distribution correspondet almost with that of the epidermal melanocytes. It is proposed to call them "dermal pigment cells".

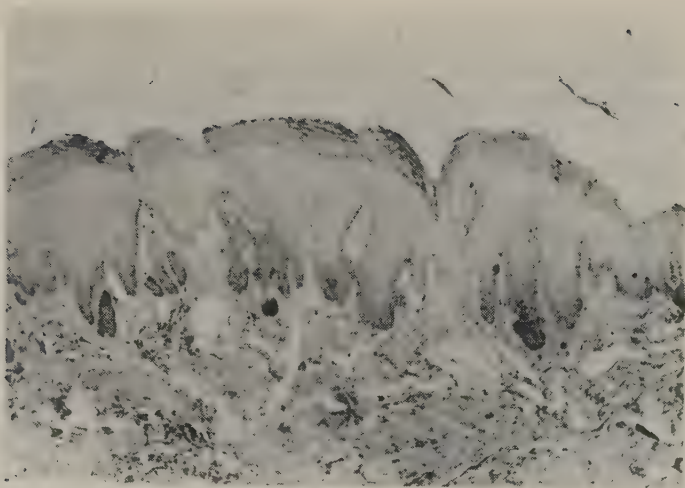


Abb. 1: Epidermale Melanozyten aus dem Nasenspiegel:
unbehandelter Kontrollschnitt, epidermale
Melanozyten kaum erkennbar.
Fall-Nr. 6, Kernechtrot, 70X

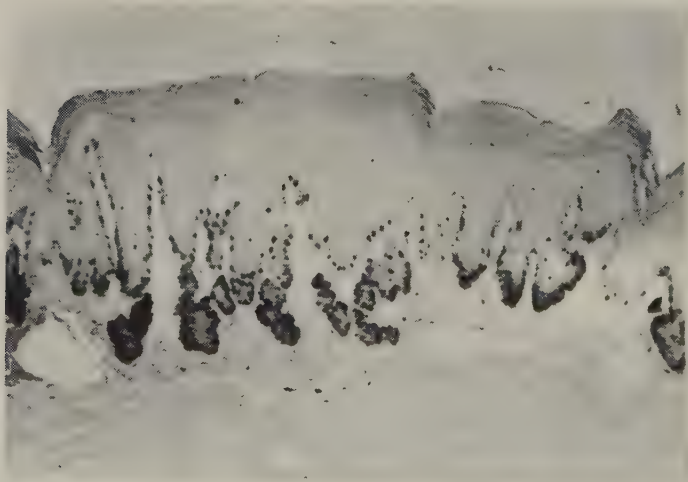


Abb. 2: Zahlreiche dopapositive Melanozyten im Stratum
basale des Nasenspiegels, besonders an den
Spitzen der Reteleisten. Fall-Nr.6, Dopareaktion-
Kernechtrot, 90X

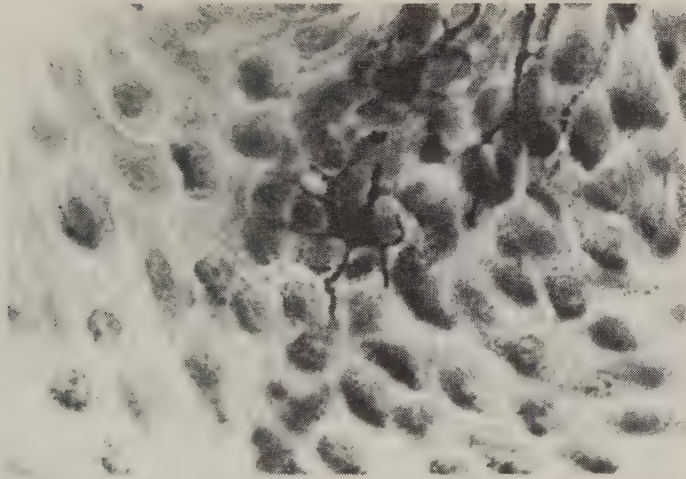


Abb. 3: Dendritischer epidermaler Melanozyt aus dem Nasenspiegel. Fall-Nr. 6, Dopareaktion-Kernechtrot, 560X



Abb. 4: Epidermale Melanozyten im Stratum basale des Nasenspiegels. Fall-Nr. 37, Kombinierte Dopa-Fontana-Reaktion nach MISHIMA, 560X

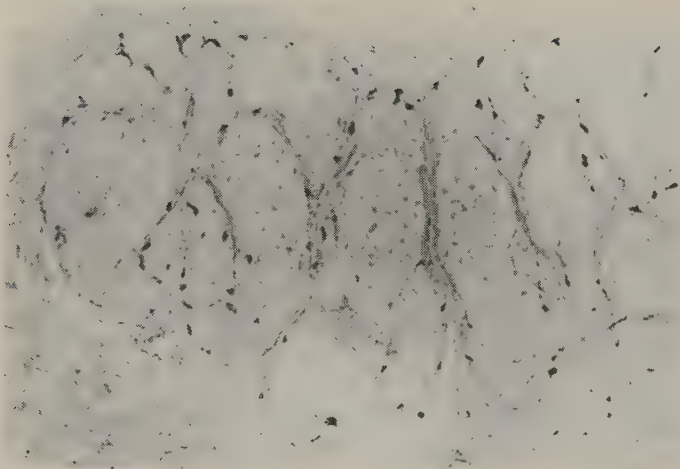


Abb. 5: Dopapositive Melanozyten in einer Talgdrüse (Meibomsche Drüse) des Augenlides.
Fall-Nr. 20, Dopareaktion-Kernechtrot, 140X

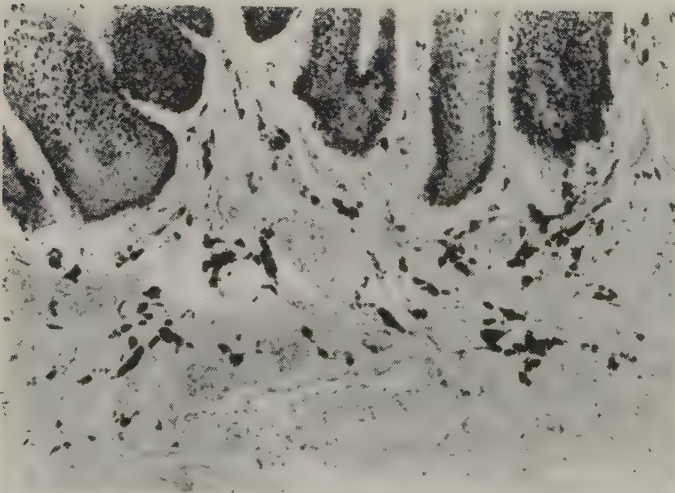


Abb. 6: Zahlreiche Melaningranula enthaltende Pigmentzellen im Korium eines stark pigmentierten Nasenspiegels. Fall-Nr. 13, Kernechtrot, 140X

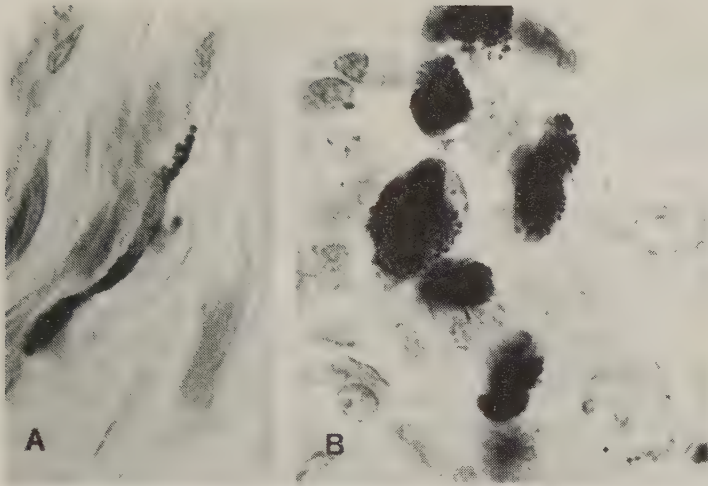


Abb. 7 A.: Kleine, spindelige dermale Pigmentzellen mit kleinen komplexen Melaningranula aus dem Korium des Nasenspiegels. Fall-Nr. 13, Kernechtrot, 140X

B.: Größere, mit massenhaft Melaningranula beladene, rundliche dermale Pigmentzellen aus dem Korium des Nasenspiegels. Fall-Nr. 13, Kernechtrot, 1400X

LITERATURVERZEICHNIS

- ADACHI, K.(1967): Enzyme activities in mammalian pigment cells: In: MONTAGNA und FUNAN HU, Advances in Biology of Skin 8, 223-240, Pergamon Press Oxford/London/Edinburgh/New York/Toronto/Sydney/Paris/Braunschweig
- AEBY, C.(1885): Die Herkunft des Pigments im Epithel. Zbl. Med. Wiss. 23, 273-275
- AGNER, K.(1941): zit. nach PEARSE (1961)
- BAKER, K.P. (1966): Postnatal development of the dog's skin. Brit. vet. J. 122, 344-347
- BARNICOT, N.A. und M.S.C. BIRBECK (1958): The electron microscopy of human melanocytes and melanin granules. In: MONTAGNA und ELLIS' The Biology of Hair Growth, pp. 239-254
- BECKER, S.W.jr., FITZPATRICK, T.B. und H. MONTGOMERY(1952): Human melanogenesis: cytology and histology of pigment cells (melanodendrocytes) Arch. Derm. Syph. 65, 511-523
- BECKER, S.W., PRAVER, L.L. und H. THATCHER (1935): An improved (Paraffin-Section) method for the dopa-reaction with considerations of the dopapositive cells, as studied by this method, Arch. Derm. Syph. 31, 190-195
- BECKER, S.W. und A.A. ZIMMERMANN (1955): Further studies on melanocytes an melanogenesis in the human fetus and newborn. J. Invest.Derm. 25, 103-112
- BILLINGHAM, R.E.(1949): Dendritic cells. J. Anat. 83, 109-115
- BILLINGHAM, R.E. und P.B. MEDAWAR (1951): The technique of free skin grafting in mammals. J. Exp. Biol. 28, 385-402
- BILLINGHAM, R.E. und P.B. MEDAWAR (1953): A study of the branched cells of the mammalian epidermis with special reference to the fate of their division products. Philos. Trans.B. 237, 151-171
- BILLINGHAM, R.E. und W.K. SILVERS (1960): The melanocytes of mammals. Quart.Rev.Biol. 35, 1-40
- BIRBECK, M.S.C., BREATHNACH, A.S. und J.D.EVERALL(1961): An electron microscope study of basal melanocytes and high level clear cells (Langerhans cells) in vitiligo. J.Invest.Derm. 37, 51-64

- BIRBECK, M.S.C., MERCER, E.H. und N.A. BARNICOT (1956):
The structure and formation of pigment
granules in human hair.
Exp.Cell Res. 10, 505-512
- BIZZOZERO, E.(1908): Eine Methode zur Darstellung von Pig-
menten und ihrer farblosen Vorstufen mit
besonderer Berücksichtigung des Augen-
und Hautpigments. Münch.Med.Wchschr.55,
2140-2141
- BLOCH, B. (1917): Chemische Untersuchungen über das spezi-
fische pigmentbildende Ferment der Haut,
die Dopaoxydase. Z.Phys.Chem.98, 226-254
- BLOCH, B. (1927): Das Pigment. In: JADASSOHN Handb.der
Haut-und Geschl.-Krankh.Bd.1, 434-541,
Springer-Verlag, Berlin
- BLOCH, B. (1929): The problem of pigment formation.
Amer. J. Med. Sci. 177, 609-618
- BLOCH, B. und S.M. PECK: Zit. nach PEARSE (1961)
- BLOCH, B. und P. RYHINER(1916/17): Histochemische Studien
in überlebendem Gewebe über fermentative
Oxydation und Pigmentbildung.
Z.Ges.Exp.Med. 5, 179-263
- BLOCH, B. und F. SCHAAF(1925): Pigmentstudien.
Biochem.Z. 162, 181-206
- BLOCH, B. und F. SCHAAF(1932): Über die Pigmentbildung in
der Haut unter besonderer Berücksichtigung
der optischen Spezifität der Dopaoxydase.
Klin.Wchschr.11, 10-14
- BOHAC, C.(1906): Zit. nach OKUN, GROB, EDELSTEIN und
LEVER (1967c).
- BONSE, A.(1963): Feinbau und Funktion der Melanozyten in
den Haarwurzeln pigmentierter und weißer
Kaninchen. Z.Zellforsch.60, 504-517
- BORCEA, M.J. (1909): Sur l'Origine du Coeur, Migratrices
et des Cellules Pigmentaires chez les
Teleosteens. Acad.Sci.(Paris)149, 688-689
- BREATHNACH, A.S., BIRBECK, M.S.C. und J.D. EVERALL(1963):
Observations bearing on the relationship
between Langerhans cells and melanocytes.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 100, 223-238
- BREATHNACH, A.S. und L.M.A. WYLLIE (1967): The problem of
Langerhans cells. In: MONTAGNA and FUNAN
HU, Advances in Biology of Skin 8, 97-111,
Pergamon Press Oxford/London/Edinburgh/
New York/Toronto/Sydney/Paris/Braunschweig

- CHARLES, A. und J.T. INGRAM(1959): Electron microscope observations of the melanocyte of the human epidermis. J.Biophys.Biochem.Cytol. 6, 41-44
- CLARK, W.H.jr. und R.G. HIBBS(1958): Electron microscope studies of the human epidermis. The clear-cell of Masson (dendritic cell or melanocyte). J. Biophys. Biochem.Cytol.4, 679-684
- CLARK, W.H.jr., WATSON, M.C. und B.E.M. WATSON (1961): Two kinds of "clear" cells in the human epidermis. Amer.J. Path. 39, 333-344
- CONROY, J.D. (1970): Zit. nach CONROY und BEAMER (1970)
- CONROY, J.D. und P.D. BEAMER(1970): The development of cutaneous and oral pigmentation in Labrador retriever fetuses (Canis Familiaris). J. Invest. Derm. 54, 304-315
- COTTINI, G.B.(1963): Die Hautmelanome. In: JADASSOHN Handb. der Haut- und Geschl.-Krankh., Erg,Werk III, Bd.1, 568-675, Springer-Verlag Berlin/Göttingen/Heidelberg
- DEANE, H.W., BARNETT, R.J. und A.M. SELIGMAN(1960): Die Dopa-Methode. In: GRAUMANN und NEUMANN, Handb. der Histochemie 7, 29-31, Gustav Fischer-Verlag Stuttg.
- DROCHMANS, P.(1960): Electron microscope studies of epidermal melanocytes and the fine structure of melanin granules. J. Biophys.Biochem. Cytol. 8, 165-180
- DROCHMANS, P.(1963): Melanin Granules: Their fine structure, formation and degradation in normal and pathological tissues. Int.Rev.Exp.Path.2, 357-422
- DROCHMANS, P.(1966): The fine structure of melanin granules (the early, mature and compound forms) In: DELLA PORTA und MÜHLBOCK, Structure and Controle of the Melanocyte, 90-95, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York
- DuBUY, H.G., WOODS, M.W., BURK, D. und M.D.LACKEY(1949): Enzymatic activities of isolated amelanotic and melanotic granules of mouse melanomas and a suggested relationship to mitochondria. J. Nat. Cancer Inst. 2, 325
- DuBUY, G.G., SHOWACRE, J.L. und M.C. HESSELBACH (1963): Enzymatic and other similarities of melanoma granules and mitochondria. Ann. N.Y.Acad. Sci. 100, 569-583

- DuSHANE, G.P.(1934): The source of pigment cells in
amphibia. Anat. Rec. 60, 62
- DuSHANE, G.P.(1936): An experimental study of the origin
of pigment cells in Amphibia. J. Exp. Zool.
72, 1-32
- DuSHANE(1939): The role of embryonic ectoderm and mesoderm
in pigment production in amphibia.
J. Exp. Zool. 82, 193-216
- DuSHANE, G.P.(1944): The embryology of vertebrate pigment
cells. II. Birds. Quart. Rev. Biol. 19, 98-117
- EHRMANN, S.(1896): Das melanotische Pigment und die pigment-
bildenden Zellen des Menschen und der Wirbel-
tiere in ihrer Entwicklung nebst Bemerkungen
über Blutbildung und Haarwechsel. Bibl.Med.
Abt.D. II H. 6
- ELIAS, H. (1931): Die Entwicklung des Farbkleides des
Wasserfrosches (*Rana Esculenta*).
Z. Zellforsch. 14, 55-72
- ELIAS, H.(1934): Über die Entwicklung der Chromatophoren
und anderer Zellen in der Haut von *Bufo Viri-*
dis. Z.Zellforsch. 21, 529-544
- ELIAS, H.(1939): Über die Entwicklung der Chromatophoren
und anderer Melanophoren der Discoglossiden,
ein Beispiel für den phylogenetischen Funk-
tionswechsel eines Organs, seinen Ersatz in
der frühen Funktion durch ein neues Organ und
sein schließliches Verschwinden.
Z. Zellforsch. 29, 448-461
- FISCHEL, A.(1920): Beiträge zur Biologie der Pigmentzelle.
Anal.A. 58, 5-138
- FITZPATRICK, T.B., BECKER, W.S.jr., LERNER, B.A. und
H. MONTGOMERY(1950): Tyrosinase in human skin:
Demonstration of its presence and of its role
in human melanin formation. Science 112, 223-225
- FITZPATRICK, T.B. und A. KUKITA(1959): Tyrosinase activity
in vertebrate melanocytes. In: GORDON, Pigment
Cell Biology, pp.489-524, Academic Press, N.Y.
- FITZPATRICK, T.B., MIYAMOTO, M. und KIICHI ISHIKAWA(1967):
The evolution of concepts of melanin biology.
In: MONTAGNA und FUNAN HU, Advances in Biology
of Skin, 8, Pergamon Press Oxford/London/
Edinburgh/New York/Toronto/Sydney/Paris/
Braunschweig
- FITZPATRICK, T.B., QUEVEDO, W.C.jr., LEVENE, A.L., MCGOVERN,
J.V., MISHIMA, J. und A.G. OETTLE(1966): Ter-
minology of vertebrate melanin containing cells.
Science 152, 88-89

- GAZZOLO, L. und M. PRUNIERAS (1968): Melanin Granules in Keratinocytes in vitro. *J. Invest. Derm.* 51, 186-189
- GORDON, M. (1959): *Pigment Cell Biology*, Academic Press Inc., Publishers - New York
- GRAUPNER (1934): Zit. nach NIEBAUER (1968)
- HIRSCH (1957): Zit. nach NIEBAUER (1968)
- HOGEBOM, G.H. und M.H. ADAMS: Zit. nach PEARSE (1961)
- HORSTMANN, E. (1957): Die Haut. In: MÖLLENDORF und BARGMANN, *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, Bd. 2, Teil III, 1-488, Springer-Verlag Berlin/Göttingen/Heidelberg
- JARISCH, C. (1892): Zit. nach MANTEL (1967)
- JELIASKOWA-PASPALEWA, A. (1930): Zytologische Untersuchungen über die Entstehung der melanotischen Pigments. *Z. Wiss. Zool.* 137, 365-402
- KADAS, L. (1952): Histochemische Untersuchungen über die Melaninbildung in von der Haut ausgehenden malignen Melanomen. *Acta Morph. Acad. Sci. Hung.* 2, 11-20
- KERTESZ, D. (1954): Zit. nach PEARSE (1961)
- KLAUS, S.N. (1969): Pigment transfer in mammalian epidermis. *Arch. Dermatol.* 100, 756-762
- KODIS (1889): Zit. nach STARCK (1964)
- KÖLLIKER, A. (1887): Über die Entstehung des Pigments in den Oberhautgebilden. *Z. Wiss. Zool.* 45, 713-717
- KREIBICH, C. (1913): Zit. nach STARCK (1964)
- KREIBICH, C. (1918): Zur Blochs's Dopatheorie. *Dermat. Wehschr.* 66, 193-195
- KROPP, J. (1957): Examination of the epidermis by the strip method. The melanocytes during a period of forced regeneration. *J. Invest. Derm.* 29, 217-222
- LAIDAW, G.F. und S.N. BLACKBERG (1932): Melanoma studies. II. A simple technique for the dopa-reaction. *Amer. J. Path.* 8, 491-498
- LERNER, A.B., FITZPATRICK, T.B., CLAKINS, E. und W.H. SUMMERSON (1949): Mammalian tyrosinase: Preparation and properties. *J. Biol. Chem.* 178, 185-195
- LEYDIG, F. (1857): *Lehrbuch der Histologie des Menschen und der Tiere*. MeidingerCo: Frankfurt/M.
- LILLIE, R.D. (1954): *Histopathologic technic and practical histochemistry*. 2nd. Ed. Blakistan/New York
- LILLIE, R.D. (1957): Metal reduction reactions of the melanins: Histochemical studies. *J. Histochem. Cytochem.* 5, 325-333

- LOVELL, J.E. und R. GETTY (1957): The hair follicle, epidermis, dermis and skin glands of the dog. *Am J. Vet. Res.* 18, 873-885
- LUNA (1920): Zit. nach NIEBAUER (1967)
- LUND, H.Z. und J.M. KRAUS (1962): Atlas of tumor pathology, melanotic tumors of the skin. *Arm.Forc.Inst.Path.* Washington, D.C.
- MACHIDA, H. und E.M. PERKINS, jr. (1967): The distribution of the melanotic melanocytes in the skin of the subhuman primates. In: MONTAGNA und FUNAN HU, *Advances in Biology of Skin*, 8, 41-58
- MAKAROV, P. (1929): Studien über die Pigmentgenese. Über den Anteil der Mitochondrien an der Bildung des Melanins in den Zellen des Pigmentepithels der Retina. *Arch. Anat.* 8, 309-326
- MANTEL, TH. (1967): Die Dopa-Oxydaseaktivität in der Haut des Hundes unter normalen und pathologischen Bedingungen. Diss., München
- MARKERT, C.L. und W.K. SILVERS (1956): Zit. nach GORDON, *Pigment Cell Biology* (1959), *Genetics* 41, 429-450
- MASON, H.S. (1956): Structures and functions of the phenolase complex. *Nature* 177, 79-81
- MASSON, M.P. (1914): Zit. nach PEARSE (1961)
- MASSON, M.P. (1948): Pigment cells in Man. In: GORDON, *Biology of Melanomas*, *Acad.Sci.Sp.Publ.N.Y.* 6, 15-51
- MAUL, G.G. (1969): Golgi-melanosome relationship in human melanoma in vitro. *J.Ultrastruct.Res.* 26, 163-176
- MEIROWSKY, E. (1908): Über den Ursprung des melanotischen Pigments der Haut und des Auges. *Publ. W. Klinckhardt und Biermann*, Leipzig
- MEIROWSKY, E. und L. FREEMAN (1951): Kontroversen über den Ursprung des melanotischen Pigments. *Hautarzt* 2, 201-207
- MIESCHER, G. (1922): Die Chromatophoren in der Haut des Menschen, ihr Wesen und die Herkunft ihres Pigments. Ein Beitrag zur Phagozytose der Bindegewebszellen. *Arch. Derm. Syph.* 139, 313-425
- MIESCHER, G. (1923): Die Pigmentgenese im Auge. *Arch.Mikr.Anat.* 27, 326
- MISHIMA, Y. (1960): New technique for comprehensive demonstration of melanin premelanin and tyrosinase sites. *J.Invest.Derm.* 34, 355-360

- MISHIMA, Y.(1964): Electron microscopic cytochemistry of melanosomes and mitochondria. J. Histochem. Cytochem. 12, 784-790
- MISHIMA, Y.(1965): Macromolecular changes in pigmentary disorders. Arch. Derm 91, 519-556
- MISHIMA, Y.(1966): Cellular and subcellular differentiation of melanin phagocytosis and synthesis by lysosomal and melanosomal activity. J. Invest. Derm. 46, 70-75
- MISHIMA, Y., LOUD, Y. und F.F. SCHAUB jr.(1962): Electron microscopy of premelanin. J.Invest.Derm 39, 55-62
- MISHIMA, Y. und S. WIDLAN (1966): Embryonic development of melanocytes in human hair and epidermis. Their cellular differentiation and melanogenic activity. J. Invest. Derm 46, 263-277
- MISHIMA, Y. und S. WIDLAN(1967): Enzymically active and inactive melanocyte population and ultraviolet irradiation:Combined dopa-premelanin reaction and electron microscopy. J.Invest.Derm 49,273-281
- MONTAGNA, W.(1967): Observations of the melanocytes of selected primates. In: MONTAGNA und FUNAN HU, Advances in Biology of Skin 8, 59-87, Pergamon Press Oxford/London/Edinburgh/New York/Toronto/Sydney/Paris/Braunschweig
- MONTAGNA, W. und J.S. YUN(1963): The skin of primates. XVI. The skin of Lemur Mongoz. Am.J.Phys. Anthropol. 21, 371-382
- MONTAGNA, W. und J.S. YUN(1964): The skin of the domestic pig. J. Invest. Derm. 40, 11-21
- MOTTAZ, J.H. und A.S. ZELICKSON (1967): Melanin transfer: A possible phagocytic process. J.Invest.Derm. 49, 605-610
- MOYER, F.H.(1963): Genetic effects on melanosome fine structure and ontogeny in normal and malignant cells. Science 100, 584-606
- MOYER, F.H.(1966): Genetic variations in the fine structure and ontogeny of mouse melanin granules. Amer.Zoologist. 6, 43-66
- NAY, T.(1956): Mast cells and hair growth in the mouse. Austr. J. Biol. Sci. 9, 442
- NIEBAUER, G.(1968): Dendritic cells of human skin (dendritic cells in epidermis and their related cells in dermis. Cytology, Physiology and Pathology with particular reference to melanin).S. Karger-Verlag Basel/New York

- NOVIKOFF, A.B., ALBALA, A. und L. BIEMPICA(1968): Ultra-structural and cytochemical observations on B 16 and harding passey mouse melanomas: The origin of premelanosomes and compound melanosomes. J. Histochem. Cytochem 16, 299-319
- OKUN, M. (1965): Histogenesis of melanocytes. J. Invest. Derm 44, 285-299
- OKUN, M. (1967a): Peroxydase activity in normal and neoplastic melanocytes. J. Invest. Derm 48, 461-465
- OKUN, M. (1967b): Pigment formation in mastcells in tissue culture. J. Invest. Derm 48, 424-428
- OKUN, M., EDELSTEIN, L., NIEBAUER, G. und G. HAMADA(1969): The histochemical tyrosine-dopa reaction for tyrosinase and its use in localizing tyrosinase activity in mast cells. J. Invest. Derm 53, 39-45
- OKUN, M., GROB, P. EDELSTEIN, L. und W. LEVER (1967c): Über histogenetische Beziehungen zwischen Mastzellen und Melanozyten. Fähigkeit der Mastzellen, Melanin zu bilden. Hautarzt 18, 489-496
- OPPENHEIMER, C.(1926): Die Fermente und ihre Wirkungen. 5. Aufl. 2, 1792
- ORKIN, M. und R.M. SCHWARTZMANN(1961): Comparative study of canine and human dermatology. II. Cutaneous tumors, pigmented nevus and malignant melanoma. Arch. Derm. 84, 227-241
- PATHAK, M.A., SINESI, S.J. und G. SZABO (1965): The effect of a single dose of ultraviolet radiation on epidermal melanocytes. J. Invest. Derm 45, 520-528
- PEARSE, A.G.E.(1961): Histochemistry, Theoretical and Applied. 2. Aufl. J. & A. Churchill, Ltd. London
- PECK, S.M.(1929): Zur Pigmentgenese in der Haut und den Haaren von Kaninchen. Arch. Derm. Syph. 157, 234-263
- PETZOLDT, D.(1967): Die morphologische und funktionelle Organisation in menschlicher Haut. Hautarzt 18. Jg., Heft 11, 481-488
- PINKUS, H., STARICCO, R.J., KROPP, J. und J. FAN (1959): The symbiosis of melanocytes and human epidermis under normal and abnormal conditions. In: GORDON, Pigment Cell Biology, pp. 127-138, Academic Press INC., New York.
- PRENANT, A. (1909): Observations sur les Cellules Pigmentaires et sur le Pigment des Amphibiens. C.R. Ass. Anat. 44

- PRZIBRAM, H.(1922): zit. nach PEARSE (1961),Biochem.Z.
127, 126
- QUEVEDO, W.C., SZABO, G. VIRKS, J. und S.J.SINESI(1965):
Melanocytes population in UV-irradiated human
skin. J. Invest. Derm. 45, 295-298
- QUEVEDO, W.C., SZABO, G. und J. VIRKS (1969): Influence of
age and UV on the population of dopa-positive
melanocytes in human skin. J.Invest.Derm.52,
287-290
- RABL(1889, 1894, 1896), zit. nach STARCK (1964)
- RADAELI,G.(1953): Improvement in technique of dopa reaction.
Arch. Derm. 68, 668-671
- RADAELI, G.(1961):Sulla partecipazione nucleare alle pig-
mentogenesi epidermica. Accad.Med.pp.1-7
- RAPER, H.S.(1927): The tyrosinase-tyrosine reaction.
VI.Productive tyrosine of 5,6-Dihydroxyindole-
2-Carboxylic acid, the precursors of melanin.
Biochem.J. 21, 89-96
- RAPPAPORT, B.Z.(1955): A semiquantitative dopa reaction by
use of frozen-dried skin. A.M.A. Arch. Path.
60, 444-450
- RAWLES, M.E.(1947): Origin of pigment cells from the neural
crest in the mouse embryo. Physiol.Zool. 20,
248-266
- RENYI, G. (1924): Studies on pigment genesis: I. The nature
of the so-called "Pigmentbildner." J. Morph. A.
Physiol. 30, 415-433
- REYNOLDS, J.(1954): The epidermal melanocytes of mice.
J. Anat. Lond. 88, 45-58
- RHEINDROF, A.(1905): Naevus pigmentosus: Beziehungen des-
selben zu Sommersprossen und Chromatophoromen.
Diss. Berlin
- RIEHL, G.(1884): Zur Kenntnis des Pigments im menschlichen
Haar. Arch. Derm. 11, 33-39
- RODRIGUEZ, H.A. und M.H. McGAVRAN(1969): A modified dopa
reaction for the diagnosis and investigation
of pigment cells. Am.J.Clin.Path. 52,219
- ROESLE, R.(1904): Der Pigmentierungsvorgang im Melanosarkom.
Z.Krebsforsch. 2, 291-233
- SCHUBERG, A.(1903): Untersuchungen über Zellverbindungen.
I. Teil. Z.Wiss.Zool. 74,155
- SEIJI, M. (1963): Formation of mammalian melanin.
Jap. J. Derm. 73, 4-6

- SEIJI, M. und T.B. FITZPATRICK(1961): The reciprocal relationship between melanization and tyrosinase activity in melanosomes.(Melanin Granules). J. Biochem. 49, 700-706
- SEIJI, M., FITZPATRICK, T.B. und M.S.C.BIRBECK(1961): The Melanosome: Distinctive subcellular particle of mammalian melanocytes and the site of melanogenesis. J.Invest.Derm 36, 243-252
- SEIJI, M., FITZPATRICK, T.B., SIMPSON, R.T. und M.S.C. BIRBECK(1963): Chemical composition and terminology of spezialized organelles (Melanosomes and melanin granules) in mammalian melanocytes. Nature 197, 1082-1084
- SILVERS, W.K.(1961): Genes and the pigment cells of mammals. Science 134, 368-373
- SIN-IKE, T.(1939): On the origin of pigment in the eye of the chick embryo. Folia Anat. Jap. 18,371-377
- SNELL, R.S.(1965): An electron microscopic study of the dendritic cells in the basal layer of the guinea-pig epidermis. Z.Zellforsch.66,457-470
- SNELL, R.S. und P.G. BISCHITZ(1959): A study of the effect of orchidectomy on the melanocytes and melanin in the skin of the guinea-pig. Z.Zellforsch. 50,825-834
- SNELL, R.S. und P.G.BISCHITZ(1963): The melanocytes and melanin in human abdominal wall skin: A survey made of different ages in both sexes and during pregnancy. J. Anat. 97, 361-369
- STAFFEL, H.(1906): Zit. nach OKUN, GROB, EDELSTEIN und LEVER (1967c)
- STARCK, D.(1964): Herkunft und Entwicklung der Pigmentzellen. In: JADASSOHN, Handb. der Haut- und Geschl.-Krankh., Erg.-Werk 1, Teil II, 139-175
Springer-Verlag Göttingen/Heidelberg/New York
- STARRICCO, R.G.(1959): Amelanotic melanocytes in the outer sheath of the human hair follicle. J. Invest. Derm. 33,295-297
- STARRICCO, R.G.(1960): The melanocytes and the hair follicle. J. Invest. Derm. 35,185-194
- STARRICCO, R.G.(1963): Amelanotic melanocytes in the outer sheath of the human hair follicle and their role in the pigmentation of regenerated epidermis. Ann. N.Y. Acad.Sci. 100, Teil 1, 239-245
- STARRICCO, R.G. und H. PINKUS (1957): Quantitative and qualitative data on the pigment cells of adult human epidermis. J.Invest.Derm. 28,33-45

- STEINER-WOURLISCH, A.(1925): Das melanotische Pigment der Haut bei der grauen Hausmaus (Mus Musculus). Z. Zellforsch. 2, 453-479
- SWIFT, J.A. (1964): Transfer of melanin granules from melanocytes to the cortical cells of human hair. Nature 203, 976-977
- SZABO, G.(1954): The number of melanocytes in human epidermis. Brit. Med. J. 1, 1016-1017
- SZABO, G.(1959): Quantitative histological investigations on melanocyte system of human epidermis. In: GORDON Pigment Cell Biology, pp.99-125 Academic Press, New York
- SZABO, G.(1963): The effect of carcinogens on melanocytes. Ann. N.Y. Acad.Sci. 100, Teil I, 269-278
- SZABO, G.(1967): Photobiology of melanogenesis: cytological aspects with special reference to the differences in racial coloration. In: MONTAGNA und FUNAN HU, Advances in Biology of Skin 8, 379-396, Pergamon Press Oxford/London/Edinburgh/New York/Toronto/Sydney/Paris/Braunschweig
- SZILLY, A.V.(1911): Über die melanotischen Pigmente im Auge der Wirbeltierembryonen und in Chorioideasarkomen. Arch.Mikr.Anat. 77, 87-156
- WEBB, A. und M.L. CALHOUN(1954): The microscopic anatomy of the skin of mongrel dogs. Am.J.Vet.Res. 15, 274-280
- WEIDENREICH, F.(1912): Die Lokalisation des Pigments und ihre Bedeutung in Ontogenesis und Phylogenesis der Wirbeltiere. Z.Morph.Anthrop., Suppl.2, 59
- WEISSENFELS, N.(1956): Licht-, phasenkontrast- und elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Entstehung des Propigment. Granula in Melanoblastenkulturen. Z.Zellforsch.45, 60-73
- WELLINGS, S.R. und B.V.SIEGEL(1963): Electron microscopic studies on the subcellular origin and ultrastructure of melanin granules in mammalian melanosomes. Ann.N.Y.Acad.Sci. 100, 548-568
- WOLFF, K. und R.K. WINKELMANN(1967): Nonpigmentary enzymes of the melanocyte-Langerhans-cell system. In: MONTAGNA und FUNAN HU, Advances in Biology of Skin 8, 135-164 Pergamon Press Oxford/London/Edinburgh/New York/Toronto/Sydney/Paris/Braunschweig
- WOODS, M., BURK, D. und J. HUNTER(1963): The ontogenetic status of melanin granules. Ann.N.Y. Acad. Sci. 100, 534-539

- WOODS, M., DuBUY, H. und D. BURK(1950): Evidence for the mitochondrial nature and function of melanin granules. *Zoologica* 35, 30-31
- ZELICKSON, A.S. und J.F.HARTMANN(1961): The fine structure of the melanocyte and melanin granule. *J.Invest.Derm.* 36, 23-27
- ZELICKSON, A.S., HIRSCH, H.M. und J.F.HARTMANN(1965): Localization of melanin synthesis. *J.Invest.Derm.* 45, 458-463
- ZIMMERMANN, A.A.(1950): The development of epidermal pigmentation in the negro fetus. *Proc. 2nd.Conf.on Biol. of Normal and Atypical Pigment Cell Growth. Zoologica (N.Y.)* 35, 10-12
- ZIMMERMANN, A.A.(1954): Die Entwicklung der Hautfarbe beim Neger vo der Geburt. *Mitt. Thurg.Naturforsch. Ges.* 37, 34-71
- ZIMMERMANN, A.A.(1959): Diskussionsbemerkung zu:SZABO(1959)
- ZIMMERMANN, A.A.(1959): Diskussionsbemerkung zu: ZIMMERMANN und BECKER (1959)
- ZIMMERMANN, A.A. und S.W.BECKER,jr.(1959): Precursors of epidermal melanocytes in the negro fetus. In: GORDON,Pigment Cell Biology, pp.159-170
- ZIMMERMANN, A.A. und TH.CORNBLEET(1948): The development of epidermal pigmentation in the negro fetus. *J.Invest.Derm.* 11, 383-392

Am Ende meiner Arbeit danke ich Herrn Professor Dr.E. Weiß für die Überlassung des Themas und die jederzeit freundlich gewährte Unterstützung.

Ganz besonders möchte ich Herrn Dr. K. Frese für das stete Interesse und seine wertvollen Ratschläge bei der Anfertigung der Arbeit danken.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank der Firma C.H. Boehringer in Ingelheim, die mich in großzügiger Weise bei der Beschaffung von Untersuchungsmaterial unterstützt hat.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei der medizinisch-technischen Assistentin Frau Erika Grützner für ihre bereitwillige Hilfe bei der Anfertigung der histologischen Präparate herzlich bedanken.

L e b e n s l a u f

Am 3. Mai 1941 wurde ich als Sohn des Auslands-korrespondenten Alfred Keil und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Fischer in Hanau am Main geboren.

Vom Herbst 1947 bis zum Frühjahr 1951 besuchte ich die Volksschule in Langenselbold und trat anschließend in die Hohe Landesschule zu Hanau ein. Dort legte ich im März 1961 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1961 immatrikulierte ich mich an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Justus Liebig-Universität zu Gießen und bestand im Oktober 1963 die Tierärztliche Vorprüfung. Nach Ablegen der Tierärztlichen Prüfung im Februar 1967 leistete ich meine Praktikantenzeit bei Herrn Dr. H. Kunisch in Assenheim/Oberhessen ab. Mit Geltung vom 15. September 1967 erhielt ich die Approbation als Tierarzt. Bis zum 15. März 1969 war ich in der tierärztlichen Praxis tätig.

Vom 1. April bis 30. Juni 1969 war ich als wissenschaftliche Hilfskraft am Veterinär-Pathologischen Institut der Justus Liebig-Universität tätig. Ab 1. Juli 1969 bin ich als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle am selben Institut angestellt. Seit meiner Anstellung im April 1969 bin ich mit den Arbeiten zur vorliegenden Dissertation beschäftigt.

Seit dem 5. August 1966 bin ich mit der Lehrerin Helga Keil, geb. Schädla, verheiratet.

